

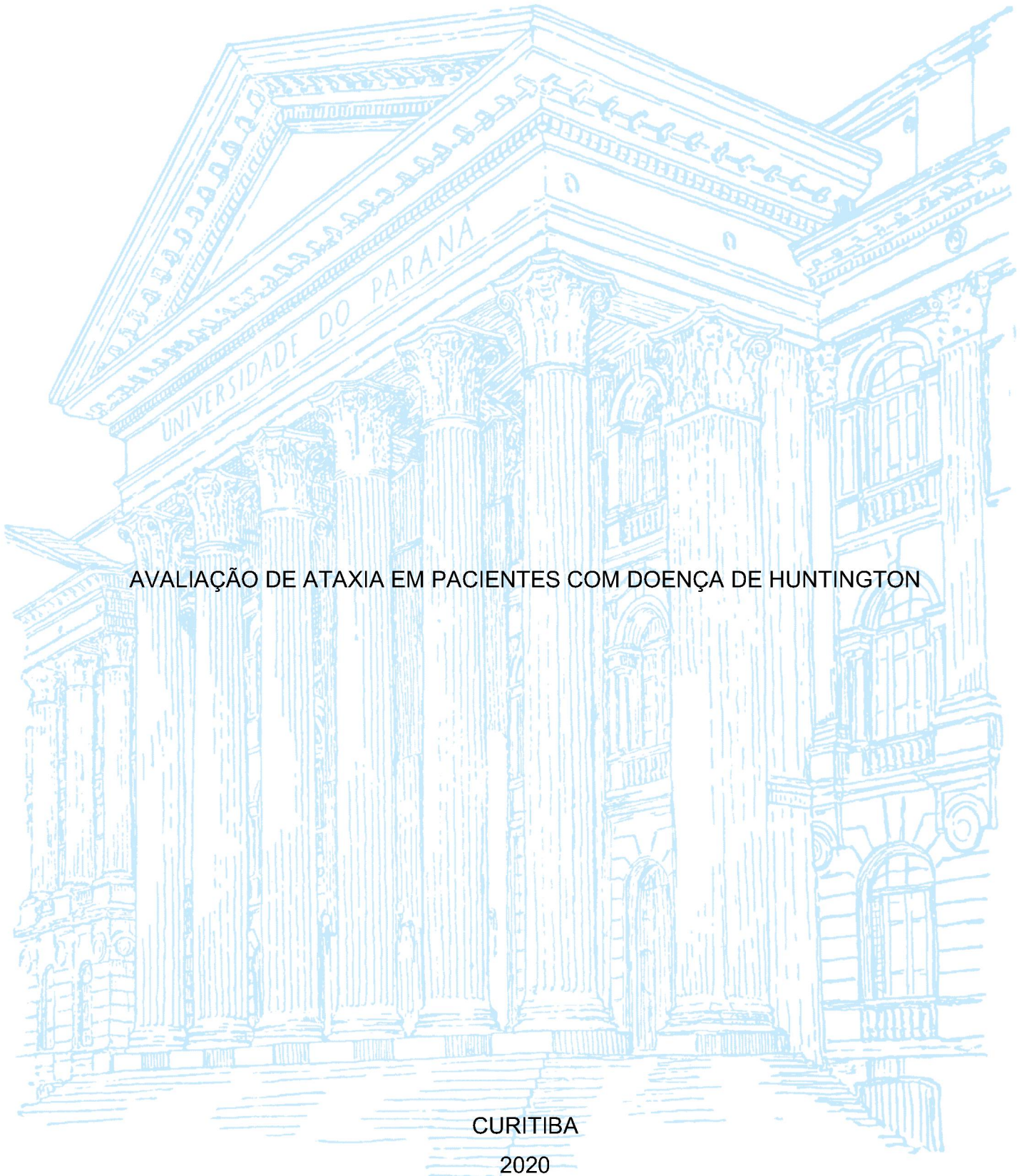
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GUSTAVO LEITE FRANKLIN

AVALIAÇÃO DE ATAXIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON

CURITIBA

2020



GUSTAVO LEITE FRANKLIN

AVALIAÇÃO DE ATAXIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive
Coorientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Ferreira Camargo

CURITIBA

2020

F831 Franklin, Gustavo Leite

Avaliação de ataxia em pacientes com doença de Huntington
[recurso eletrônico] / Gustavo Leite Franklin. – Curitiba, 2020.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Ferreira Camargo

1. Doença de Huntington. 2. Ataxia. 3. Cerebelo.

I. Teive, Hélio Afonso Ghizoni. II. Camargo, Carlos Henrique
Ferreira. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.
Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
IV. Título.

NLM: WL 359.5

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **GUSTAVO LEITE FRANKLIN** intitulada: **Avaliação de ataxia em pacientes com Doença de Huntington.**, sob orientação do Prof. Dr. HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Setembro de 2020.

Assinatura Eletrônica
30/09/2020 15:50:05.0
HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
30/09/2020 10:12:34.0
ALEX TIBURTINO MEIRA
Avaliador Externo (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFPR)

Assinatura Eletrônica
02/10/2020 12:38:12.0
FERNANDO SPINA TENSINI
Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Assinatura Eletrônica
30/09/2020 12:40:21.0
RENATO PUPPI MUNHOZ
Avaliador Externo (UNIVERSITY OF TORONTO - CANADA)

Assinatura Eletrônica
30/09/2020 15:00:19.0
MARIANA MAGDALENA MOSCOVICH
Avaliador Externo (UNIVERSITÄTSKLINIKUM SCHLESWIG-HOLSTEIN
/ KIEL)

DEDICATÓRIA

A meus pacientes.

Fonte maior de conhecimento e aprendizado.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive, pela oportunidade do aprendizado contínuo, pelo incentivo à ciência e sobretudo pelo exemplo de zelo ao paciente, que tenho imenso orgulho de seguir.

Ao Dr. Carlos Henrique pela incrível capacidade de enxergar o potencial das palavras e guiar nosso trabalho.

Ao Dr. Salmo Raskin, pelo auxílio e estímulo à pesquisa.

Aos meus pais, que criaram em mim o gosto pelo estudo e me incentivam orgulhosamente.

A toda minha família, à Nayra pelo apoio e dedicação e a todos os amigos, que me acompanham na incrível jornada do saber.

A todos os colegas que participaram deste estudo, que envolveu centros em diferentes cidades, muitos pacientes, e um propósito maior, o de desenvolver a compreensão de uma doença rara.

Que o apetite à ciência nunca se esgote.

RESUMO

A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada por alterações motoras, pelo declínio da função cognitiva e por alterações psiquiátricas. O distúrbio do movimento mais comumente presente é a coreia. A ataxia cerebelar, tanto na forma de apresentação da doença como durante o seu curso, é descrita como ausente ou incomum especialmente na forma clássica e não-juvenil da doença. O objetivo deste estudo foi avaliar a presença de ataxia cerebelar em pacientes com DH, tanto em estágios iniciais quanto ao longo da progressão da DH, bem como correlacioná-la com o grau de envolvimento dos sintomas motores clássicos. Para isso, foi realizado um estudo transversal multicêntrico, conduzido em quatro centros no Brasil: Universidade Federal do Paraná (UFPR), Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp), Escola de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (USP-RP). Foram incluídos pacientes com idade maior que 20 anos; sintomáticos; com diagnóstico genético de DH e excluídos os pacientes com demência avançada, limitações físicas graves que impedissem a realização das manobras ou pacientes acamados. Após uma seleção inicial de 124 pacientes com diagnóstico genético de DH, 72 indivíduos considerados elegíveis foram avaliados por neurologistas treinados, aplicando a Escala de Avaliação e Classificação da Ataxia (SARA), a Escala Breve de Classificação da Ataxia (BARS) para ataxia, a Escala Unificada de Classificação de Doenças de Huntington (UHDRS) e também o Índice de Barthel (IB). Destes 72 pacientes, 51 (70,8%) apresentaram ataxia clínica no momento do exame. A duração média da doença no momento da admissão no estudo foi de $9,1 \pm 4,6$ anos, com duração de 1,5 a 20 anos. A presença de ataxia foi associada a maior duração da doença ($p = 0,43$, $p < 0,001$), a gravidade da doença (UHDRS) ($p = 0,75$, $p < 0,001$), e a menor pontuação no IB (menos funcionalidade) ($p = -0,069$, $p < 0,001$). A escala SARA e BARS se correlacionou positivamente com UHDRS. A gravidade da ataxia (medido pelas escalas SARA e BARS) foi associada a maior duração da doença ($p = 0,43$, $p < 0,001$), gravidade da doença (medida pela escala UHDRS; $p = 0,75$, $p < 0,001$) e diminuição da funcionalidade (Barthel; $p = -0,069$, $p < 0,001$). A expansão CAG variou de 36 a 56 e não se correlacionou com a ataxia clínica. O estudo forneceu um importante perfil clínico de pacientes com DH no Brasil e mostrou que a prevalência de ataxia cerebelar em pacientes em DH parece ser muito maior do que a mostrada na literatura, podendo estar presente mesmo em estágios iniciais. Esses resultados sugerem que o envolvimento cerebelar pode desempenhar um papel importante na história natural da degeneração cerebral na DH. A presença de ataxia cerebelar na DH é relevante e pode ocorrer mesmo em estágios iniciais, devendo ser incluída como parte das características motoras da doença.

Palavras-chave: Doença de Huntington. Ataxia. Cerebelo.

ABSTRACT

Huntington's disease (HD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by motor changes, declining cognitive function and psychiatric changes. The most common movement disorder is chorea. Cerebellar ataxia, both as a form of presentation of the disease as during its course, is described as absent or unusual, especially in the classic and non-juvenile form of the disease. The aim of this study was to evaluate the presence of cerebellar ataxia in HD patients, both in the early stages and along the progression of HD, as well as to correlate it with the degree of involvement of classic motor symptoms. For this, a multicentric cross-sectional study was performed, conducted at four centers in Brazil: Federal University of Paraná (UFPR), State University of Campinas (Unicamp), Paulista School of Medicine at Federal University of São Paulo (EPM-Unifesp), School Ribeirão Preto Medical School - University of São Paulo (USP-RP). Patients older than 20 years were included; symptomatic; diagnosed with HD and excluded patients with advanced dementia, physical limitations or bedridden patients. After an initial selection of 124 patients with a genetic diagnosis of HD, 72 individuals considered eligible were evaluated by trained neurologists, using the Ataxia Rating and Rating Scale (SARA), the Ataxia Brief Rating Scale (BARS) for ataxia, the Huntington's Disease Classification Scale (UHDRS) and also the Barthel Index (IB). Of these 72 patients, 51 (70.8%) had clinical ataxia at the time of the examination. The average duration of the disease at the time of admission to the study was 9.1 ± 4.6 years, with a duration of 1.5 to 20 years. The presence of ataxia was associated with longer disease duration ($p = 0.43$, $p < 0.001$), disease severity (UHDRS) ($p = 0.75$, $p < 0.001$), and lower IB score (less functionality) ($p = -0.069$, $p < 0.001$). The SARA and BARS scale correlated positively with UHDRS. The severity of ataxia (measured by the SARA and BARS scales) was associated with longer disease duration ($p = 0.43$, $p < 0.001$), disease severity (measured by the UHDRS scale; $p = 0.75$, $p < 0.001$) and decreased functionality (Barthel; $p = -0.069$, $p < 0.001$). The CAG expansion ranged from 36 to 56 and did not correlate with clinical ataxia. The study provided an important clinical profile of HD patients in Brazil and showed that the prevalence of cerebellar ataxia in HD patients appears to be much higher than that shown in the literature, and may be present even in the early stages. These results suggest that cerebellar involvement may play an important role in the natural history of cerebral degeneration in HD. The presence of cerebellar ataxia in HD is relevant and can occur even in the early stages, and should be included as part of the motor characteristics of the disease.

Keywords: Huntington's disease. Ataxia. Cerebellum.

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E GRÁFICOS

FIGURA 1 - DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DAS CONEXÕES CÉREBRO

CEREBELO..... 23

QUADRO 1- ÁREAS CEREBELARES E SÍNDROMES CLÍNICAS.....24

GRÁFICO 1- PERFIL CLÍNICO ESTRATIFICADO DE ACORDO COM O TEMPO
DE DOENÇA.....37

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - PACIENTES QUE SE MANIFESTARAM COM ATAXIA COMO PRIMEIRO SINTOMA.....	36
TABELA 2 - PERFIL CLÍNICO ESTRATIFICADO POR TEMPO DE DOENÇA.....	37
TABELA 3 - COMPARAÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS ENTRE GRUPOS COM E SEM ATAXIA.....	38

LISTA DE SIGLAS

ACMG	-	<i>American College of Medical Genetics</i> (Colégio americano de genética médica)
AEC	-	Ataxia espinocerebelar (<i>SCA – Spinocerebellar ataxia</i>)
AF	-	Anisotropia fracionada
ASHG	-	<i>American Society of Human Genetics</i> (Sociedade americana de genética humana)
BARS	-	<i>Brief Ataxia Rating Scale</i> (Escala breve de classificação da Ataxia)
BOVPE	-	Bateria de objeto visual e percepção espacial
CHC	-	Complexo Hospital de Clínicas
CHC-UFPR	-	Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
CFT	-	Capacidade funcional total
DC	-	Degeneração cerebelar
DH	-	Doença de Huntington
DHJ	-	Doença de Huntington juvenil
HC	-	Hospital de Clínicas
HC-UFPR	-	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HTT	-	Gene da huntingtina
IB	-	Índice de Barthel
ITD	-	Imagem por tensor de difusão
MBV	-	Morfometria baseada em voxel
MEEM	-	Mini exame do estado mental

PET	-	<i>Positron emission tomography</i> (Tomografia por emissão de pósitrons)
PR	-	Penetrância reduzida
RM	-	Ressonância magnética
RMf	-	Ressonância magnética funcional
SARA	-	<i>Scale for the assessment and rating of ataxia</i> (Escala de avaliação e classificação de ataxia)
SC	-	Substância cinzenta
TC	-	Tomografia computadorizada
UFPR	-	Universidade Federal do Paraná
UHDRS	-	Unified Huntington's disease rating scale (Escala unificada de classificação da doença de Huntington)
Unicamp	-	Universidade Estadual de Campinas
Unifesp	-	Universidade Federal de São Paulo
USP	-	Universidade de São Paulo
RP	-	Ribeirão Preto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	DOENÇA DE HUNTINGTON	18
2.2	ATAXIA	20
2.2.1	Ataxia na Doença de Huntington	21
2.2.2	A Doença de Huntington e Cerebelo	21
2.2.2.1	Cerebelo e distúrbios psiquiátricos e cognitivos na DH.....	26
3	JUSTIFICATIVA	29
4	OBJETIVOS	30
4.1	OBJETIVO GERAL.....	30
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
5	ARTIGO DA TESE	31
6	CONCLUSÃO	42
	REFERÊNCIAS.....	43
	APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.	49
	APÊNDICE 2 - ARTIGO DA TESE ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO PARA REVISTA FRONTIERS IN NEUROLOGY	52
	APÊNDICE 3 - ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA MOLECULAR GENETICS & GENOMIC MEDICINE	53
	APÊNDICE 4 - ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA ANNALS OF INDIAN NEUROLOGY.....	55
	ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO CEP.....	56
	ANEXO 2 - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO.....	59

ANEXO 3 - ESCALA BARS.....	60
ANEXO 4 - ESCALA SARA.....	62
ANEXO 5 - ESCALA UHRDS.....	63
ANEXO 6 - ÍNDICE DE BARTHEL.....	64

1 INTRODUÇÃO

A doença de Huntington (DH) é um distúrbio neurodegenerativo hereditário, caracterizado por alterações motoras, psiquiátricas e cognitivas progressivas. Apresenta-se com quadro clínico heterogêneo, expressando-se tipicamente na forma de movimentos involuntários, tipicamente coreia, e de forma variável, com outros distúrbios do movimento como distonia, mioclonia e ataxia (WALKER, 2007; ROSS, 2001).

A presença de ataxia cerebelar como queixa isolada, seja inicial, seja durante a evolução da doença, é considerada rara (WALKER, 2007; ROSS, 2014), mas é escassa a evidência científica que sustente esta hipótese (WALKER, 2007). Recentemente, alguns estudos em animais (SWANKAR, 2015) e de imagem (De AZEVEDO, 2017) têm destacado sinais de envolvimento cerebelar na DH, tanto em relação aos sintomas motores quanto em relação às alterações psiquiátricas e cognitivas, implicando que o cerebelo possa estar mais centralmente envolvido na DH do que previamente estabelecido. Não há, no entanto, estudos clínicos que demonstrem a prevalência dos sinais cerebelares, como ataxia, na doença.

Diante disso, propusemos a execução de um estudo clínico transversal multicêntrico, conduzido em quatro centros de distúrbios do movimento no Brasil, com o objetivo de analisar a prevalência de ataxia cerebelar tanto na apresentação inicial da doença de Huntington como durante a sua evolução. Este estudo também objetivou quantificar alterações relacionadas à ataxia postural e de marcha, ataxia de membros, alteração de fala, e a habilidade de alternar movimentos rápidos em indivíduos sintomáticos e portadores de DH, identificados previamente por meio de teste genético específico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A DOENÇA DE HUNTINGTON

A doença de Huntington (DH) é uma doença neurológica, progressiva, geneticamente determinada, que se apresenta com distúrbios do movimento, sintomas psiquiátricos e declínio cognitivo (HAYDEN, 1981).

A primeira descrição detalhada da doença foi feita em 1872 pelo médico George Huntington, de quem recebeu o nome (HUNTINGTON, 1872). Em 1963, o médico venezuelano Americo Negrette publicou um livro descrevendo comunidades na vila de San Luis, nos arredores da cidade de Maracaibo na Venezuela, que continham números incomuns de indivíduos com coreia, conhecidos como "San Viteros" (NEGRETTE, 1963; VALE, 2015). Os dados relacionados à publicação do livro levaram as irmãs Alice e Nancy Wexler a liderarem uma investigação internacional que levou, em 1993, à identificação do gene. (HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP, 1993; VALE, 2015).

A DH é herdada de maneira autossômica dominante e é causada pela expansão do trinucleotídeo CAG no gene IT15 (do inglês Interesting Transcript 15), localizado no cromossomo 4p16, cujo locus consiste em 67 éxons e codifica uma proteína chamada huntingtina de aproximadamente 350 kDa. (HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP, 1993). A huntingtina está normalmente presente em várias outras espécies de animais e sua função normal ainda é desconhecida, mas entende-se ela que possa estar envolvida no tráfego vesicular ou ainda na via endossomo-lisossomal de degradação de proteínas (TABRIZI 1999; REINER, 2011). A expansão do gene da proteína huntingtina, resulta em um trato de poliglutamina anormalmente longo, que seria responsável pela sua patogênese. Estudos neuropatológicos sugerem que o ganho de função patogênico que leva a formação de agregados ubiquitinados do fragmento N-terminal da huntingtina mutada (VONSATTEL, 2008; GUTEKUNST, 1999; SAPP, 1999; DIFIGLIA, 1997). Alguns agregados de huntingtina no cérebro de DH possuem uma estrutura semelhante à proteína amiloide, sugerindo paralelos na formação de agregados com outras doenças associadas a amiloide, como doença

de Alzheimer e doenças priônicas (MCGOWAN, 2000). Agregados de neurópilos são muito mais comuns no córtex e no estriado sendo uma explicação possível para a preferência do acometimento dessas estruturas na doença (DIFIGLIA, 1997; GUTEKUNST, 1999; SAPP, 1997), mas ainda não explica completamente a sintomatologia heterogênea entre os pacientes.

O número de repetições CAG é inversamente correlacionado com a idade de início da doença (BRINKMAN, 1997; ROSS, 2001). Enquanto as expansões de 40–50 repetições CAG no alelo mutante de DH estão geralmente associadas ao início no adulto, a DH de início juvenil, definida como início antes dos 20 anos de idade, está geralmente associada a expansões acima de 60 repetições CAG (BRINKMAN, 1997; REINER, 2011). As manifestações clínicas da doença também diferem dependendo da expansão do trato CAG. A apresentação clássica da DH - início na idade adulta com coreia predominante, inicia-se por volta dos 40 anos de idade e a duração média da repetição é de cerca de 44 (MARGOLIS E ROSS, 2003). Em contraste, a coreia não é uma manifestação importante da DH de início juvenil, mas a rigidez e as convulsões parecem ser as características predominantes e são frequentemente precedidas por um comportamento anormal (REINER, 2011; NANCE E MYERS, 2001;). Na maioria das transmissões hereditárias de pais com DH, a repetição expandida é apenas levemente alterada por uma ou algumas repetições CAG. Porém, devido à alta taxa de instabilidade meiótica CAG durante a espermatogênese, as transmissões paternas levam a grandes expansões intergeracionais, causando o fenômeno da antecipação, onde a idade de início tende a diminuir nas gerações sucessivas (VONSATTEL E DIFIGLIA, 1998; REINER, 2011; WALKER, 2007; ROSS, 2001).

As correlações genótípicas e fenotípicas foram divididas pelo *American College of Medical Genetics*, *American Society of Human Genetics* e *Huntington Disease Genetic Testing Working Group* (ACMG/ASHG, 1998), em quatro categorias de acordo com o número de repetições CAG no éxon 1 do gene HTT: alelo normal (menos de 27 repetições CAG, gerando fenótipo normal), alelo intermediário (27-35 repetições CAG, alelo normal mutável, gerando fenótipo normal), alelo DH com penetrância reduzida (36-39 repetições CAG, gerando fenótipo normal ou da DH) e alelo DH com penetrância completa (mais de 39 repetições CAG, gerando o fenótipo clássico de DH). Alelos intermediários são

instáveis, e indivíduos com essas repetições podem ter filhos afetados com a doença (ACMG/ASHG, 1998; RASKIN, 2000).

A progressão da disfunção motora é uma característica no curso da doença e, classicamente, o comprometimento motor começa sutilmente com leves movimentos involuntários. Com o agravamento contínuo da função motora, surgem outros sinais motores característicos da DH, como coreia, distonia e alteração da motricidade extrínseca ocular. O sintoma inicial isolado mais comum é a presença de movimentos involuntários, em geral atribuíveis à presença de coreia, a qual está presente em mais de 90% dos pacientes (ROSS, 2014; SILVA, 2016). Notavelmente, uma pequena proporção de pacientes nunca desenvolve coreia e pode apresentar rigidez progressiva e bradicinesia, constituindo a variante clínica de Westphal, comumente ocorrendo na forma juvenil (ROSS, 2014). No entanto, sintomas motores não-coreicos, como ataxia cerebelar, são considerados raros no início da DH e incomuns durante o curso da doença (SILVA, 2016, ROSS 2014).

Neuropatologicamente, na DH há degeneração do corpo estriado e locais selecionados do neocórtex. O corpo estriado faz parte dos núcleos da base e é constituído pelos núcleos caudado e lentiforme (TELFORD, 2014). Muitas publicações fornecem evidências neuropatológicas de degeneração do corpo estriado (DOUAUD, 2006), o que poderia justificar a maioria dos sintomas motores na DH (BHIDE, 1996; SAPP, 1997). Estudos de imagem mostraram significativa perda de massa cinzenta no estriado, mesmo em pacientes assintomáticos, sugerindo que o envolvimento estriatal é um evento precoce do processo neurodegenerativo na DH (THIEBEN, 2002).

2.2 ATAXIA

A palavra ataxia deriva do grego: A (negação) + TAXIS (ordem, coordenação), significando “sem ordem” ou “incoordenação”. No campo da medicina, ataxia é um termo amplo, geralmente usado como um sintoma para descrever as alterações que envolvem a organização do movimento voluntário (HAERER, 1992).

As ataxias podem ser classificadas em (I) cerebelar, quando há comprometimento do cerebelo e/ou de suas conexões aferentes e eferentes; (II) sensitiva, quando as vias proprioceptivas estão afetadas; (III) frontal, uma forma

rara relacionada ao comprometimento da via cerebelo-frontal; (IV) talâmica, devido à lesão no circuito cerebelo-tálamo-cortical; e (V) vestibular, decorrente da disfunção labiríntica (HAERER, 1992). A ataxia cerebelar representa uma síndrome composta de inúmeros sinais e sintomas caracterizados pela presença de alteração de marcha, com características ébrias; dificuldade de realização da marcha pé-ante-pé; distasia; dismetria; disdiadococinesia; disartria; presença de reflexos pendulares; tremores cinético e intencional e disartria, a qual é caracterizada como fala escandida. Além disso, podem ser encontrados sinais e sintomas como titubação, hipotonia, reflexos pendulares, nistagmo e alteração dos movimentos oculares (HARPER, 1991, HAERER, 1992, KLOCKEGEGETHER, 2011).

2.2.1 Ataxia na Doença de Huntington

Classicamente, a ataxia cerebelar, tanto axial como apendicular, é considerada como pouco frequente na DH, seja na forma de apresentação da doença, seja ao longo de sua progressão (SILVA, 2016).

Squitieri et al. (2000) descreveram dois participantes de um estudo de coorte com 205 pacientes com DH que apresentaram ataxia de membros e de marcha como a primeira manifestação clínica da doença. Dong et al (2013) encontraram, dentre seu grupo constituído de 82 participantes com DH, sete pacientes que tiveram diagnóstico inicial de Ataxia Espinocerebelar (AEC) devido à presença de ataxia como primeiro sintoma. Além desses, há outros relatos de pacientes que tiveram ataxia como apresentação inicial, como um caso de DH relatado por Rodríguez-Quiroga et al. (2013), o qual foi mascarado clinicamente como AEC.

2.2.2 A doença de Huntington e o cerebelo

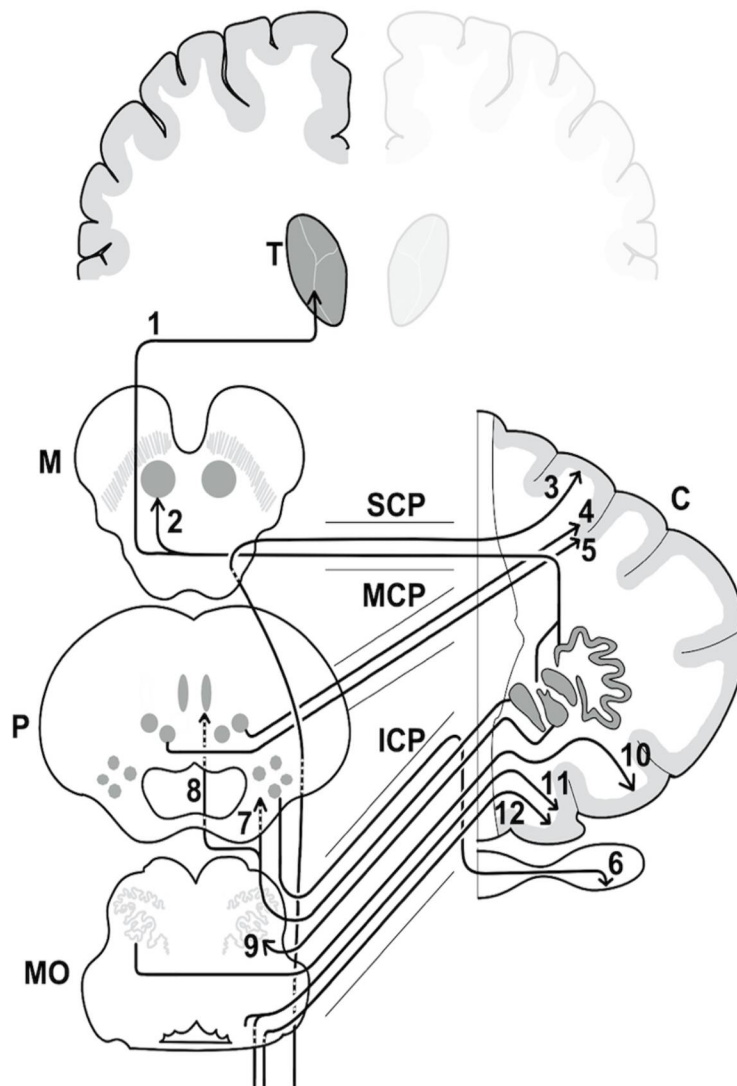
Há evidência do possível acometimento de regiões extra-estriatais, como o cerebelo, as quais podem contribuir significativamente para a explicação dos sintomas apresentados na DH como desequilíbrio da marcha, movimentos alternados rápidos, alterações oculomotoras e disartria (FENNEMA-NOTESTINE, 2004; RÜB, 2012; AZEVEDO, 2017).

O cerebelo está localizado dorsalmente ao tronco cerebral e é conectado a ele por três pares de pedúnculos cerebelares, recebendo informações de várias áreas do neuroeixo e influenciando o desempenho motor através de conexões com o tálamo e, em última instância, o córtex motor (HAINES, 2018). O cerebelo é constituído pelos núcleos profundos do cerebelo (núcleos fastigial, globoso, emboliforme e dentado), os quais são as únicas estruturas de saída do cerebelo e são encobertas pelo córtex cerebelar.

Existem três subdivisões filogeneticamente e funcionalmente definidas do cerebelo: 1. Arqueocerebelo (vestibulocerebelo), que corresponde ao lobo flóculo-nodular. É o centro de equilíbrio, recebendo informação dos núcleos vestibulares (feixe vestibulo-cerebelar). O lobo flóculo-nodular desempenha um papel importante no equilíbrio corporal. 2. Paleocerebelo (espinocerebelo), que corresponde ao lobo anterior, pirâmide e úvula. É o centro de tratamento de informação proprioceptiva, regula o tônus muscular e a postura, e está associado ao controle da execução contínua dos movimentos dos membros. As vias aferentes são as responsáveis pela sensibilidade proprioceptiva (feixes espinocerebelares posterior e anterior). 3. Neocerebelo (pontocerebelo), correspondente ao lobo posterior, responsável pela coordenação de movimentos finos e está essencialmente envolvido na regulação, correção de erros na execução e precisão de movimentos (Figura 1). Lesões no lobo floculonodular podem levar a distúrbios do equilíbrio, causando ataxia da marcha e de postura. As lesões na porção vermal e paravermal do cerebelo e no núcleo fastigial estão relacionadas à disartria e ao comprometimento do controle axial, hipotonia e ataxia. O acometimento na porção hemisférica do cerebelo e do núcleo globoso, emboliforme e/ou dentado, acarreta dificuldades no início dos movimentos, dismetria, disdiadococinesia e disartria (HAINES, 2018).

O cerebelo está em relação com o córtex cerebral através da via cortico-ponto-cerebelar (aferente) e do feixe dentato-rubro-talâmico-cortical (eferente) e desempenha um papel importante no controle e na coordenação motora. Existem vários estudos mostrando que o cerebelo interage com os núcleos da base (BOSTAN, 2010) não apenas na DH, mas também em outras doenças neurológicas, como em distonias (NEYCHEV, 2008; PRUDENTE, 2014), em doenças psiquiátricas (LAUTERBACH, 1996; SCHMAHMANN, 2019) e em distúrbios cognitivos (LEINER, 1993; GUELL, 2018).

FIGURA 1. Diagrama esquemático das conexões cérebro-cerebelo.



FONTE: O autor (2020)

Legenda: C - Cerebelo; PIC - Pedúnculo Cerebelar Inferior; M - Mesencéfalo; MO - Medula Oblongata; MCP - Pedúnculo Cerebelar Médio; P - Ponte; PCS - Pedúnculo Cerebelar Superior; T - Tálamo; 1 - Fibras dentatotalâmicas; 2 - Fibras dentatorubrais; 3 - Trato espinocerebelar anterior; 4 - Fibras trigeminocerebelares; 5 - Fibras pontocerebelares; 6 - Fibras vestibulocerebelares; 7 - Fibras cerebelovestibulares; 8 - Fibras cerebeloreticulares; 9 - Fibras cerebeloolivares; 10 - Fibras olivocerebelares; 11 - Fibras arqueadas externas anteriores e posteriores; 12 - Fibras espinocerebelares posteriores

QUADRO 1 - Áreas cerebelares e síndromes clínicas

Zonas Cerebelares	Função Associada	Fisiologia	Sintomas relacionados ao dano na estrutura
Vestibulocerebelo (Arqueocerebelo) Lobo flocculonodular e língula	Equilíbrio do corpo.	Integração de informações dos núcleos vestibulares, controlando os músculos axiais por meio de conexões aferentes e eferentes.	Distúrbios de equilíbrio, ataxia da marcha, alargamento da base.
Espinocerebelo (Paleocerebelo) Lobo anterior, exceto língula; pirâmide e úvula.	Controle da execução contínua dos movimentos dos membros.	Atividade dos neurônios motores gama da medula espinhal.	Disartria, comprometimento do controle axial e truncal, ataxia de marcha e postura, hipotonia, desequilíbrio.
Neocerebelo Lobo posterior, exceto pirâmide e úvula.	Planejamento e controle de movimentos finos das extremidades, principalmente nos membros superiores.	Integração entre estímulos sensoriais e planejamento motor, a fim de coordenar movimentos voluntários qualificados.	Hipotonia, dismetria, disdiadococinesia, fala arrastada e movimentos finos prejudicados das mãos e dedos.

FONTE: Modificado de HAINES e MIHAIOFF (2018)

Apesar da ocorrência desses sintomas na DH que apontam para o envolvimento do cerebelo, a degeneração cerebelar na doença é ainda controversa e, classicamente, era tida como discreta ou ausente (SWARNKAR, 2015; TABRIZI 1999; JACKSON, 1995). No entanto, estudos recentes destacam a presença de sinais de disfunção cerebelar na DH, envolvendo tanto sintomas motores como alterações psiquiátricas e cognitivas e implicando que o cerebelo possa estar presente mais centralmente na DH do que o estabelecido anteriormente (REES, 2014). Estudos de imagem descrevem os seguintes achados em pacientes portadores de DH: redução do volume cerebelar; atrofia dos lobos cerebelares anterior e posterior; alargamento da fissura primária e difusão anormal do cerebelo (CHARMULLER, 2013; RUOCCO, 2006; FENNEMA-NOTESTINE, 2004).

Avaliações longitudinais também observaram atrofia do cerebelo em DH em estágios iniciais (RUOCCO, 2008; HOBBS, 2010). Nestes estudos, o córtex cerebelar foi relativamente preservado, enquanto extensas perdas foram observadas na substância branca cerebelar e no tronco cerebral. Rees et al. (2014) utilizaram delineamento manual e Morfometria Baseada em Voxel (VBM) para comparar diferenças no volume e na difusão cerebelar entre pacientes com DH e um grupo controle. Eles observaram alteração na difusão do cerebelo correlacionada com a gravidade da doença, com o prejuízo na iniciação da sacada e com a alteração na marcha em tandem, concluindo que o envolvimento do paravermis, dos núcleos cerebelares além de anormalidades microestruturais no cerebelo também podem contribuir para a fisiopatologia da DH. Eles descreveram, ainda, que foi encontrada uma associação mais forte entre o volume cerebelar reduzido e a disfunção da marcha (REES, 2014).

Galvez et al. (2018) observaram que a análise da VBM demonstrou correlações significativas negativas entre os escores globais da Escala Unificada de Classificação da DH (UHDRS) e o cerebelo. Eles encontraram correlações entre alterações comportamentais e regiões extra-estriatais, incluindo áreas específicas do cerebelo desde os estágios iniciais da DH (GALVEZ, 2018). Outros estudos também detectaram perda significativa de volume cerebelar, mesmo em DH pré-sintomático (HOBBS, 2010; GOMEZ-ANSON, 2009). Curiosamente, Rosas et al. (2003) encontraram associações significativas entre o volume cerebelar, a duração da doença e a capacidade funcional total (CFT), um componente da UHDRS, apesar de não terem observado atrofia cerebelar significativa no grupo DH em relação ao controle (ROSAS, 2003).

Quando analisado microscopicamente, há também uma evidência de volume cerebelar reduzido na DH (RÜB, 2012; RODDA, 1981). Estudos descobriram que a camada celular de Purkinje é afetada e há perda neuronal generalizada nos quatro núcleos cerebelares profundos (núcleos fastigial, globoso, emboliforme e dentado) e no córtex cerebelar (RÜB, 2012; RÜB, 2015; RÜB, 2016). Rüb et al. (2012) avaliaram oito pacientes geneticamente confirmados e observaram que o cerebelo apresentava uma atrofia considerável, além de uma perda consistente de células de Purkinje e células nervosas dos núcleos profundos do cerebelo. Em seu estudo, a atrofia estriatal não se correlacionou com a extensão e a distribuição da atrofia cerebelar, destacando que a degeneração cerebelar ocorre independentemente da

degeneração estriatal na DH. No mesmo sentido, Singh-Bains et al. (2019) realizaram um estudo patológico descrevendo a perda de células de Purkinje nesta doença. Eles descobriram que a degeneração cerebelar se correlaciona com os sintomas motores e que a atrofia cerebelar pode ser mais importante à medida que a doença progride (SINGH-BAINS, 2019). Além disso, os autores Sakai et al. (2015) descreveram que a degeneração celular de Purkinje é acompanhada por materiais amorfos semelhantes a halo, torpedos e inclusões citoplasmáticas granulares. Essas alterações estão localizadas no vermis oculomotor, o que poderia explicar os sintomas de comprometimento da motricidade ocular e a hipotonia (SAKAI, 2015; RÜB, 2013; SAMSON, 2017).

Rüb et al. (2016) afirmaram que o envolvimento cerebelar durante a DH pode ocorrer devido à perda neuronal no núcleo talâmico ventrolateral pré-cerebelar motor. Isso poderia oferecer uma explicação válida para os sintomas da DH de movimentos alternados rápidos prejudicados, disartria, instabilidade postural e desequilíbrio da marcha. (RÜB, 2015; RÜB, 2016; GRIMBERG, 2008).

2.2.2.1 O cerebelo e os distúrbios psiquiátricos e cognitivos

Embora o diagnóstico clínico da DH ainda se baseie na manifestação de sintomas motores, as alterações cognitivas e comportamentais levam a um grande impacto na qualidade de vida do paciente e do cuidador (BEGLINGER, 2010). O papel do cerebelo na patogênese dos transtornos psiquiátricos tem sido destacado por vários artigos e também pela "dismetria do pensamento" (SCHMAHMANN, 1998), descrita como um comprometimento neurológico subjacente a uma alteração dos processos sensório-motor e mental na disfunção cerebelar (DONG, 2020; LAUTERBACH, 1996; SCHMAHMANN, 1998; SCHMAHMANN, 2019; GUELL, 2018; ANDREASEN, 1998). Muitos estudos demonstram que alterações focais no cerebelo estão relacionadas a distúrbios psiquiátricos e/ou cognitivos (LAUTERBACH, 1996; SCHMAHMANN, 1998). Outras publicações postulam ainda que disfunções nas relações dos núcleos da base ou das alças cerebelares com o córtex cerebral podem estar subjacentes ao desenvolvimento de sintomas cognitivos e psiquiátricos (MIDDLETON, 2000; HENLEY, 2012; SPRENGELMEYER, 2013). Assim, muitas seriam as possibilidades de

envolvimento direto ou indireto do cerebelo nos sintomas cognitivos e psiquiátricos na DH desde os estágios iniciais da doença (MARTINEZ-HORTA, 2016).

Rees et al. (2014) avaliaram 22 participantes em DH em estágio inicial e 12 controles e descobriram que a difusão cerebelar aberrante e o volume cerebelar reduzido, juntos, se associam aos sintomas psiquiátricos em DH. Da mesma forma, Sprengelmeyer et al. (2013) descobriram que sintomas depressivos no início da DH estão associados a alterações microestruturais no cerebelo. O reconhecimento de emoções tende a ser prejudicado na DH, principalmente no domínio facial (HENLEY, 2012). Scharmuller et al. (2013) estudaram 18 pacientes sintomáticos com DH e 18 controles e descobriram que a decodificação dos sinais de raiva humana era mais gravemente prejudicada no grupo com DH. Esse déficit de reconhecimento de raiva foi correlacionado com a atrofia de regiões selecionadas do cerebelo. Portanto, é possível que estes achados apontem para uma contribuição adicional do cerebelo na identificação de problemas de emoções básicas na DH.

Há, além disso, outros estudos de imagem que correlacionam alterações funcionais e estruturais no cerebelo a sintomas cognitivos e comportamentais em pacientes com DH (PARADISO, 2008; AZEVEDO, 2017). Galvez et al. (2018) observaram que desde os estágios iniciais da DH é possível encontrar correlações entre alterações comportamentais e déficits cognitivos na DH com o volume de substância cinzenta do cerebelo. O papel do cerebelo em diferentes domínios cognitivos na DH também foi postulado por outras publicações. Wolf et al. (2009) usaram a ressonância magnética funcional (RMf) para investigar a função cerebral durante a memória de trabalho em 12 pacientes com DH e 16 indivíduos saudáveis, encontrando uma hipoativação do cerebelo durante o processamento da memória de trabalho. No mesmo sentido, Georgiou-Karistianis et al. (2013) também utilizaram RMf para investigar a memória de trabalho espacial em 35 DH pré-manifestos, 23 sintomáticos precoces e 32 controles. Eles descobriram que a ativação cerebelar significativa foi observada nos controles e no pré-DH, mas estava completamente ausente nos pacientes com DH sintomáticos. No entanto, Novak et al. (2012) encontraram envolvimento cerebelar no processamento emocional desde DH pré-manifesto. Holtbernd et al. (2016), por sua vez, observaram atividade reduzida relacionada à aprendizagem no córtex cingulado posterior, e também no cerebelo, ao analisar dez pré-DH em comparação com os controles. Em outro

estudo, Wolf et al. (2014) usaram a RMf para investigar a estrutura cerebral, a atividade da rede visual e a cognição em pacientes com DH precoce, observando que pacientes com DH apresentaram desempenho visuomotor e de objetos visuais significativamente pior em comparação aos controles. Eles identificaram diminuição da atividade no córtex fusiforme esquerdo e aumento da atividade cerebelar esquerda em repouso. Da mesma forma, Deckel et al. (2000) mostraram que durante a ativação cognitiva, o fluxo sanguíneo em pacientes em DH difere daquele em voluntários saudáveis e se correlaciona com a ativação. Eles descreveram que o fluxo sanguíneo cerebral regional foi aumentado no cerebelo e diminuído no caudado durante os testes de labirinto, aumentando a possibilidade de que a regulação perturbada do fluxo sanguíneo possa contribuir para o estresse oxidativo que se acredita ser importante na doença. Curiosamente, Brandt et al. (2004) realizaram uma comparação de comprometimentos cognitivos na degeneração cerebelar (DC) com DH. Apesar da heterogeneidade dos pacientes com degeneração cerebelar e da pequena amostra avaliada, eles concluíram que o perfil de declínio cognitivo é diferente entre DH e outras doenças cerebelares. Os pacientes com DC tiveram maior comprometimento no domínio executivo e menor comprometimento no domínio da memória. Por outro lado, os pacientes com DH apresentaram déficits espaciais muito substanciais e comprometimento amnésico significativo, além de disfunção executiva. Dessa forma, o padrão de déficits foi diferente entre ambas, bem como o comprometimento cognitivo observado na DC não foi tão grave quanto na DH. Esses achados levam a entender que o declínio da função cognitiva na DH, embora possa ser influenciado pelo cerebelo, é indubitavelmente definido pelo envolvimento concomitante de outras áreas do córtex cerebral, que também são conhecidas por serem afetadas na DH.

Como descrito, estudos neuropatológicos e de neuroimagem corroboram o envolvimento do cerebelo em vários sintomas relacionados à DH, desde os sintomas motores, os distúrbios psiquiátricos e a função cognitiva.

3 JUSTIFICATIVA

A doença de Huntington é uma doença heterogênea que apresenta sintomas variáveis e progressivos. A ataxia cerebelar e o concomitante acometimento cerebelar são classicamente vistos pela literatura científica como pouco frequentes na doença. No entanto, a prática clínica levou à suspeição de que o envolvimento cerebelar possa ser mais importante que o descrito originalmente. É crescente o número de estudos que apontam, de fato, um envolvimento do cerebelo de forma mais importante do que a esperada previamente. Uma vez que não há até o momento estudos que avaliem clinicamente este sintoma na doença, este estudo busca preencher adequadamente esta lacuna do conhecimento científico. O serviço de distúrbios do movimento do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sendo referência no diagnóstico e tratamento de doenças raras e possuindo tradição em pesquisas, conduziu várias pesquisas nos últimos anos sobre este assunto, porém espera-se que a presente tese possa ser considerada como um divisor de águas no entendimento das alterações cerebelares na doença de Huntington.

4 OBJETIVO

4.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi avaliar a presença de ataxia cerebelar em indivíduos portadores de DH, tanto como apresentação inicial, quanto durante a progressão da doença.

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar as características clínicas dos pacientes que iniciaram seu quadro com ataxia em relação aos outros pacientes com DH.
- Avaliar as características clínicas dos pacientes com DH com ataxia em relação aos pacientes sem ataxia.
- Analisar a evolução dos outros distúrbios do movimento em relação à ataxia em pacientes com DH
- Avaliar o impacto da ataxia cerebelar na funcionalidade de pacientes com diagnóstico de DH.

5 ARTIGO DA TESE

A ataxia é um sintoma subestimado da doença de Huntington?

Gustavo L. Franklin¹, Carlos Henrique F. Camargo¹, Alex T. Meira¹, Giovana M Pavanelli¹, Sibeles Milano¹, Nayra S. C. Lima¹, Francisco B. Germiniani¹; Salmo Raskin²; Orlando Graziani Povoas Barsottini³, José Luiz Pedroso³, Fernanda Aparecida Maggi³; Vitor Tumas⁴, Pedro Manzke de Carvalho⁴, Ana Carolina de Oliveira⁵, Bárbara Braga⁵, Laura Cristina Souza⁵, Rachel Paes Guimarães⁵, Luiza Gonzaga Piovesana⁵, Íscia Teresinha Lopes-Cendes⁵, Paula Christina de Azevedo⁵, Marcondes Cavalcante França Jr⁵, Alberto Rolim Muro Martinez⁵, Hélio A. G. Teive¹

1 Unidade de Distúrbios do Movimento, Serviço de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, HC, Universidade Federal do Paraná, Curitiba / PR, Brasil.

2 Genetika - Centro de aconselhamento e Laboratório de Genética, Curitiba / PR, Brasil.

3 Divisão da Unidade de Neurologia Geral e Ataxia, Departamento de Neurologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo / SP, Brasil.

4 Setor de Distúrbios do Movimento e Neurologia do Comportamento - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Ribeirão Preto, São Paulo (SP) Brasil.

5 Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil.

Resumo

A doença de Huntington (DH) é uma doença progressiva caracterizada por características motoras, cognitivas e psiquiátricas. A ataxia cerebelar é classicamente considerada incomum no espectro clínico da DH. **Objetivo:** Determinar a prevalência de ataxia cerebelar em pacientes com HD, tanto nos estágios iniciais quanto tardios da HD. **Métodos:** Setenta e dois indivíduos considerados elegíveis foram avaliados por dois médicos treinados, aplicando-se a Escala de Avaliação e Classificação da Ataxia (SARA) e a Escala Breve de Ataxia (BARS) para ataxia, a Escala Unificada de Classificação da Doença de Huntington (UHDRS) e também, Índice de Barthel (IB), para avaliar a capacidade funcional. **Resultados:** Cinquenta e um pacientes (70,8%) apresentavam ataxia clínica no momento do exame (tempo médio de doença de 9,1 anos). Seis (8,33%) pacientes apresentaram ataxia cerebelar como primeiro sintoma. Quando estratificados de acordo com o tempo de doença, observou-se declínio da presença de coreia ($p = 0,032$) e aumento do déficit cognitivo ($p = 0,023$) nos pacientes à medida que a doença progredia. A presença de ataxia foi associada a maior duração da doença e gravidade da doença (UHDRS) ($p < 0,0001$) e menor funcionalidade (Barthel) ($p = 0,001$). **Conclusões:** O envolvimento cerebelar pode desempenhar um papel importante na história natural da degeneração cerebral na DH. A presença de ataxia cerebelar na DH é relevante e pode ocorrer mesmo em estágios iniciais, devendo ser incluída como parte das características motoras da doença.

INTRODUÇÃO

A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por declínio motor, cognitivo e psiquiátrico progressivo (HAYDEN, 1981). A DH possui herança autossômica dominante e é causada pela repetição da expansão do trinucleotídeo CAG no gene *HTT* (OMIM # 613004) localizado no cromossomo 4p16.3 (HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP, 1993). A idade de início é tipicamente entre 30 e 50 anos, com um intervalo de 2 a 85 anos e a duração média da doença varia de 17 a 20 anos (WALKER, 2007; ROSS, 2014a).

A disfunção motora progressiva é uma característica da DH, geralmente iniciando de maneira sutil com leves movimentos involuntários, atribuíveis à presença de coreia. Com a progressão da doença, surgem outros sinais motores característicos da DH, como distonia, bradicinesia e movimentos oculares anormais. Notavelmente, um pequeno número de pacientes não desenvolve coreia e pode apresentar rigidez progressiva e bradicinesia, constituindo a variante clínica de Westphal, mais comumente observada nas formas juvenis de DH (ROSS, 2014; SILVA, 2016; ROSS, 2001). A ataxia cerebelar é classicamente considerada como um sintoma incomum na DH, tanto no início quanto durante o curso da doença (SILVA, 2016; ROSS, 2001; SINGH-BAIN, 2019; SWARNKAR, 2015; REILMANN, 2014).

Ataxia representa uma síndrome composta por inúmeros sinais e sintomas caracterizados pela presença de ataxia da marcha, distasia, dismetria, disdiadococinesia, disartria, reflexos pendulares, tremores cinéticos, entre outros (KLOCKGETHER, 2011). Embora alguns estudos demonstrem alterações patológicas no cerebelo, como a degeneração das células de Purkinje (VONSATTEL, 1985; FENNEMA-NOTESTINE, 2004; RÜB, 2012), estudos clínicos para avaliar os sinais cerebelares na DH são escassos.

Ainda não está claro se a prevalência de ataxia cerebelar é subestimada na DH, uma vez que a coreia é o distúrbio de movimento predominante, ou se é realmente uma manifestação menor. Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar a presença de ataxia cerebelar com base no exame neurológico e nas escalas clínicas de ataxia em diferentes estágios dos pacientes com DH.

MÉTODOS

Seleção de pacientes

Foi realizado um estudo transversal, multicêntrico, no qual foram incluídos pacientes com diagnóstico genético de DH. O estudo foi conduzido nos serviços de neurologia dos seguintes locais: Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba; Universidade Federal de São Paulo; Universidade de Campinas e Universidade de São Paulo (Ribeirão Preto) e foi aprovado pelo comitê de ética de cada centro e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado por escrito.

Foram incluídos 124 pacientes com diagnóstico genético determinado de DH e com idade maior que 20 anos. Este diagnóstico foi determinado de acordo com os critérios genéticos, de modo que alelos com repetição de CAG entre 36 e 39 foram definidos como de penetrância reduzida, e os com maior ou igual a 40 expansões, foram definidos como totalmente penetrantes (POTTER, 2004; ACMG/ASHG STATEMENT, 1998). Pacientes com menos de 20 anos de idade não foram incluídos com o intuito de evitar possível viés associado à doença de Huntington juvenil (DHJ). Pacientes com demência avançada que impedissem a adequada realização das manobras contidas na avaliação, pacientes com limitações físicas que impedissem o exame, como amputações ou alteração de força e motricidade por outras causas que não a DH e pacientes acamados foram excluídos. Desta forma, dos 124 pacientes iniciais com DH, 72 foram considerados elegíveis para este estudo.

Avaliação clínica

Todos os 72 pacientes selecionados foram submetidos a exame clínico por dois investigadores treinados para aplicar ferramentas específicas de avaliação. Os resultados foram avaliados de forma independente e reavaliados quando necessário pelo coordenador do serviço na presença de discrepâncias. O protocolo clínico incluía: 1) Exame neurológico com avaliação dos sinais cerebelares (dismetria, disdiadococinesia, ataxia da marcha, incluindo marcha tandem ou tremor cerebelar); 2) Aplicação das versões brasileiras validadas da Escala para Avaliação e Classificação da Ataxia (SARA) (SCHMITZ-HÜBSCH, 2006; BRAGA-NETO, 2010) e Escala Breve de Avaliação de Ataxia (BARS) (SCHMAHMANN, 2009;

CAMARGOS, 2016), para avaliar o grau de ataxia. 3) Aplicação da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Huntington (UHDRS) (HUNTINGTON STUDY GROUP, 1996; TUMAS, 2004), para avaliação específica dos sintomas relacionados à DH. 4) Aplicação do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (ALMEIDA, 1998; FOLSTEIN, 1975) e também do Índice de Barthel (BI) (YAMASHITA, 2008; COLLIN, 1988; MAHONEY, 1965), o qual consiste em uma escala de avaliação funcional.

Análise estatística

Para descrever as variáveis quantitativas, foram considerados valores de médias, medianas, mínimas e máximas e desvios-padrão, enquanto frequências e porcentagens para descrever as variáveis qualitativas. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para comparar duas classificações de uma variável qualitativa em relação a uma variável quantitativa. A associação entre duas variáveis qualitativas foi avaliada considerando o teste exato de Fisher. A associação entre duas variáveis quantitativas foi avaliada estimando-se o coeficiente de correlação de Spearman. Para análise multivariada foi utilizada o modelo de regressão linear (ANOVA). A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Jarque-Béra. Valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Dos 72 pacientes com DH avaliados, seis pacientes (8,33%) apresentaram ataxia cerebelar como primeiro sintoma, manifestando-se predominantemente como ataxia da marcha (Tabela 1). A ataxia cerebelar clínica estava presente em 51 pacientes (70,83%). Setenta pacientes apresentaram 3 pontos ou mais na escala SARA, representando 97,22% do total. Sessenta e três (87,5%) pacientes apresentaram coreia; 65 (90,3%) pacientes apresentaram distúrbios do movimento não coreicos como distonia, tiques motores ou alterações óculo-motoras; 62 (86,1%) pacientes apresentaram características psiquiátricas e 54 (75%) pacientes apresentaram declínio da função cognitiva.

TABELA 1. Pacientes que apresentaram ataxia como manifestação inicial da DH

Variáveis	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Gênero	F	F	M	M	M	M
Idade	55	45	49	73	53	58
Idade de Início	51	38	36	66	51	51
Duração da doença (anos)	4	7	13	7	2	7
Achados cerebelares	Ataxia de marcha, dismetria, disdiadococinesia	Ataxia de marcha, discreta dismetria,	Ataxia de marcha, dismetria, disdiadococinesia	Ataxia de marcha, dismetria, disartria	Ataxia de marcha, dismetria, disartria	Ataxia de marcha, dismetria, disartria
Atrofia cerebelar desproporcional	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Distúrbios do movimento associados	Coreia + distonia	Bradicinesia	Coreia + distonia	Coreia + distonia	Coreia + distonia	Coreia + distonia
Achados cognitivos ou psiquiátricos	Ansiedade	Demência + alt. comportamental	Demência + alt. comportamental	Demência + alt. comportamental	Nenhum	Demência + alt. comportamental
CAG	43	45	45	40	42	42
Pedigree	Pai com coreia e distonia	Sem história familiar	Pai falecido (com história de coreia)	Indeterminado	Indeterminado	Indeterminado
Herança	Paterna	Paterna	Paterna	Indefinida	Indefinida	Indefinida
SARA	9	7	9	12.5	10	2
BARS	8	7	6	11	8	3
UHDRS	28	41	61	35	31	12
Barthel	100	90	85	85	85	95

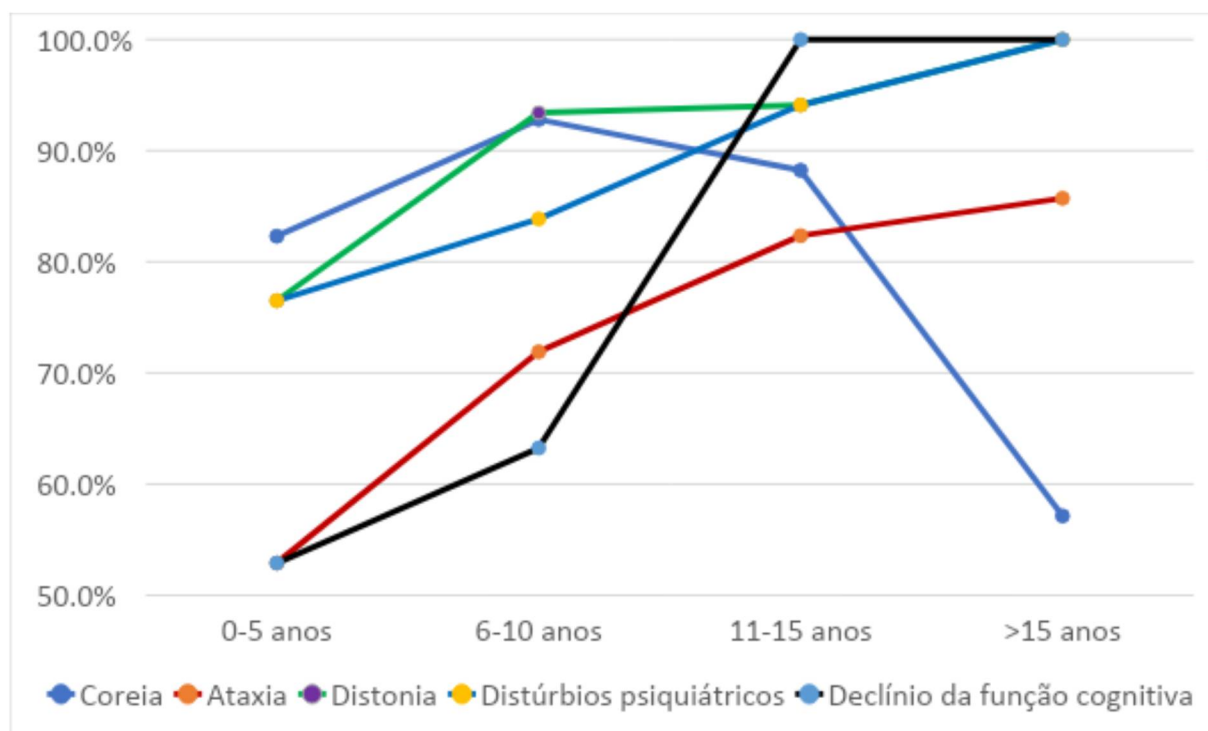
Fonte: o autor (2020)

BARS: Brief Ataxia Rating Scale; BI: Barthel Index; CAG: Repetição citosina-adenina-guanina; SARA: Scale for the assessment and rating of ataxia; UHDRS: Unified Huntington Disease Rating Scale

Após a realização da correlação entre os dados demográficos de acordo com o tempo da doença, observou-se uma diminuição na frequência da coreia ($p = 0,032$) e um aumento no déficit cognitivo ($p = 0,023$) (Gráfico 1). Embora não tenha sido encontrada significância estatística, tanto a ataxia como a distonia e as

alterações psiquiátricas foram mais frequentes ao longo da progressão da doença e menos comuns nos estágios iniciais (Tabela 2).

Gráfico 1. Perfil clínico estratificado de acordo com o tempo de doença



Fonte: o autor

Tabela 2. Perfil clínico estratificado de acordo com o tempo da doença

	0-5 anos (n=17)	6-10 anos (n=31)	11-15 anos (n=17)	>15 anos (n=7)	p*
Coreia	14 (82.3%)	30 (92.8%)	15 (88.23%)	4 (57.14%)	0.032
Ataxia	9 (52.9%)	22 (71.9%)	14 (82.35%)	6 (85.71%)	0.214
Distonia	13 (76.5%)	29 (93.4%)	16 (94.1%)	7 (100%)	0.276
Distúrbios psiquiátricos	13 (76.5%)	26 (83.86%)	16 (94.1%)	7 (100%)	0.543
Distúrbio cognitivo	9 (52.9%)	19 (63.25%)	17 (100%)	7 (100%)	0.023

Fonte: o autor

(*) Teste qui-quadrado

Ao comparar pacientes com ataxia (n = 51) e sem ataxia (n = 21), observou-se que os pacientes com ataxia apresentavam índices UHDRS significativamente

mais altos ($p < 0,0001$) e menores escores de BI ($p = 0,001$) (Tabela 3). A gravidade da ataxia (SARA) foi associada a maior duração da doença ($\rho = 0,43$, $p < 0,001$), gravidade da doença (UHDRS; $\rho = 0,75$, $p < 0,001$) e diminuição da funcionalidade (Barthel; $\rho = -0,069$, $p < 0,001$). A expansão da CAG e a idade de início não foram associadas à ataxia ($p = 0,884$ e $p = 0,532$, respectivamente). A expansão genética CAG variou de 36 a 56 (média de 43). 37 pacientes (51,3%) eram do sexo feminino e a duração média da doença foi de 9,14, variando entre 1,5 a 20 anos. A herança paterna foi mais prevalente, presente em 37,5% das pacientes, 31,9% eram de herança materna, 27,8% com idade indefinida e 2 pacientes (2,8%) sem histórico familiar da doença. (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação dos aspectos clínicos entre os grupos com e sem ataxia

	Total (n=72)	Pacientes com ataxia (n=51)	Pacientes sem ataxia (n=21)	P
Gênero	37F/35M	29F/22M	8F/13M	0.196*
Idade	50.7 (¶11.8)	51.2 (¶11.4)	49.7 (¶13.0)	0.515**
Idade de início	41.6 (¶11.2)	41.3 (¶10.6)	42.45 (¶12.82)	0.896**
Duração da doença	9.1 (¶4.6)	9.9 (¶4.47)	7.3 (¶4.3)	0.016**
CAG	43.1 (¶3.9)	43.3 (¶4.16)	42.5 (¶3.13)	0.667**
Herança Paterna/Materna	27/23	21/14	6/9	0.228*
SARA	15.4 (¶10.2)	18.5 (¶9.5)	7.95 (¶7.7)	<0.0001**
BARS	13.1 (¶7.9)	15.5 (¶7.4)	7.33 (¶6.2)	<0.0001**
UHDRS	43.2 (¶17.3)	48.6 (¶15.3)	30.0 (¶15.1)	<0.0001**
Barthel	79.3 (¶23.7)	74.8 (¶24.5)	90.2 (¶17.6)	0.001**

Fonte: o autor

(*) Teste exato de Fisher

(**) Teste não paramétrico de Mann-Whitney

Ao dividir os componentes da escala SARA, constatou-se que a expansão do CAG não possui relação significativa com os subitens. Analisando a UHDRS, foi encontrada uma correlação positiva com vários componentes do SARA, como marcha, distúrbio da fala, sentar, movimentos alternados rápidos, nos quais a melhor correlação foi encontrada no subitem “alteração da fala” ($p=0,018$; $\rho=0,468$) Ao realizar uma análise multivariada, na qual foram analisadas as relações da expansão CAG e do escore UHDRS, referentes a cada componente do SARA, foram encontrados dois modelos de significância, para os subitens: distúrbio da fala e movimentos alternados rápidos (direita e esquerda), em que a maior correlação encontrada foi também o modelo de distúrbio da fala. Desta forma, utilizando o modelo de ANOVA, foi encontrado três modelos significância, em que são os modelos para os subitens: SARA 4 (distúrbio de fala), SARA 7R (movimentos alternados à direita) e SARA 7L (movimentos alternados à esquerda), onde o melhor deles foi o modelo para SARA 4, pois o R^2 foi o maior com 61,1%. Desta forma, o modelo criado foi: $SARA\ 4 = -0,891 + 0,019 * Expansão + 0,057 * UHDRS$.

DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que a ataxia cerebelar é uma característica comum em pacientes com DH e pode ocorrer mesmo em estágios iniciais, de modo que foram observados seis pacientes (8,33%) com ataxia cerebelar como manifestação inicial da doença. Nesta série, 70,8% dos pacientes com DH apresentaram ataxia cerebelar em grau variável durante o curso da doença, predominantemente como ataxia da marcha. Observou-se que a coreia apresentou maior frequência nos primeiros 6 a 10 anos da doença, mas diminuiu sua frequência com a progressão da doença, tornando-se menos prevalente após 10 anos (Gráfico 1), em concordância com estudos anteriores (WALKER, 2007; ROSS, 2014). Como esperado, houve uma correlação positiva no nosso estudo entre a gravidade da doença (UHDRS) e os sintomas cerebelares (SARA). Os pacientes que apresentaram ataxia cerebelar como primeiro sintoma constituíram 8% da nossa amostra e não apresentaram diferença significativa em relação à expansão CAG, SARA ou BARS. Dentre os pacientes que se apresentaram com ataxia, foi realizado

exame de imagem, em que apenas um apresentou atrofia cerebelar significativa observada no exame de ressonância.

Em um estudo de coorte com 205 pacientes com DH, Squitieri et al. (2000) descreveram 2 pacientes que tiveram ataxia de membro e marcha como a primeira manifestação clínica da DH, ao passo que 15 apresentaram sintomas motores atípicos (movimentos não-coreicos) como primeira manifestação da doença. Os autores postularam que os mecanismos fisiopatológicos da DH são multifocais e não se limitam ao comprometimento do estriado. Além disso, Dong et al. (2013) avaliaram uma amostra composta por 82 pacientes com DH e identificaram 7 com diagnóstico inicial mimetizando ataxia espinocerebelar devido à presença de ataxia como primeiro sintoma. Outros relatos também apontaram ataxia como uma apresentação inicial da DH (RODRÍGUEZ-QUIROGA, 2013; SQUITIERI, 2003).

No entanto, considerando as características clínicas e genéticas, este estudo não mostrou correlação entre a expansão do CAG e os sinais cerebelares. A presença de ataxia cerebelar foi associada a maior duração da doença e a gravidade da DH (UHDRS). Squitieri et al. (2000) também não encontraram diferença estatística entre os pacientes com sintomas motores atípicos no que se refere a expansão CAG. Alguns dados patológicos e de neuroimagem prévios demonstraram envolvimento cerebelar na DH. Singh-Bains et al. (2019) realizaram um estudo patológico, no qual foi observado degeneração cerebelar em pacientes com DH, caracterizada pela perda de células de Purkinje na doença e mais proeminente de acordo com a sua progressão. Galvez et al. (2018), por sua vez, avaliaram 22 pacientes com DH por morfometria baseada em voxel (VBM) e concluíram que os níveis de degeneração extraestriatal se correlacionam com os escores do UHDRS. No mesmo estudo, as alterações motoras clínicas nos pacientes se correlacionaram com a diminuição do volume de substância cinzenta no estriado e no cerebelo e em outras regiões cerebrais. Já Ruocco et al. (2006) observaram uma tendência a uma correlação positiva entre a atrofia cerebelar e a duração da doença. Contudo, mostraram que houve uma correlação negativa do comprimento da repetição CAG com degeneração estriatal, ainda que sua influência na atrofia extraestriatal, incluindo o cerebelo, não estivesse clara. Os dados desses estudos corroboram as correlações entre o SARA e a duração e a gravidade da doença (UHDRS).

Neste estudo, 97,22% dos pacientes apresentaram três pontos ou mais na escala SARA. Embora a validação do SARA indique que um escore de três pontos ou mais diferencie os controles dos pacientes com ataxia manifesta (SCHMITZ-HUBSCH, 2006; WU, 2017), entendemos que outros distúrbios do movimento podem interferir na interpretação desses dados. É por isso que realizamos uma avaliação clínica concomitante. No entanto, o achado de aproximadamente todos os pacientes sintomáticos com DH apresentarem um grau quantificado de ataxia, permite reforçar que os sinais cerebelares tendem a aparecer precocemente e estar presentes em todas as fases da doença, com tendência a aumentar ao longo da progressão da doença.

Embora tenha sido feito um esforço para minimizar possíveis vieses, entende-se que existem algumas limitações neste estudo que foram levadas em consideração para manter a qualidade deste trabalho. Em primeiro lugar, altos estágios de progressão podem mostrar algum grau de apraxia e podem gerar outro viés de confusão na avaliação clínica do paciente. Além disso, a presença de distúrbio cognitivo é uma característica da DH e um importante contribuinte para a incapacidade. No presente estudo, todos os pacientes com demência avançada ou que não conseguiram realizar corretamente os testes e manobras foram excluídos. Exames de imagem não foram conduzidos a todos os pacientes, pois não estava no escopo inicial do presente estudo, mas entendemos que poderia ser de utilidade para maior elucidação das alterações cerebelares em pesquisas futuras.

Em conclusão, este estudo demonstrou que a ataxia cerebelar é comum em pacientes com DH e é subestimada na prática clínica. O envolvimento cerebelar pode desempenhar um papel importante na história natural da degeneração cerebral na DH e, desta forma, a ataxia cerebelar deve ser incluída como parte dos sintomas motores característicos da doença.

6 CONCLUSÃO

- 1- A ataxia cerebelar esteve presente em 8% dos pacientes como forma de apresentação da DH e foi identificada em 70% dos pacientes com a doença.
- 2- A ataxia pode se apresentar como manifestação inicial da DH. Entretanto, o perfil desses pacientes não difere daqueles que iniciam com coreia em relação ao número de expansões CAG, à idade de início ou à herança genética.
- 3- Em relação aos pacientes sem ataxia, aqueles que apresentavam ataxia cerebelar possuíam maior gravidade da doença (UHDRS) e menor funcionalidade (Barthel).
- 4- Os sintomas motores, avaliados pela UHDRS, se correlacionam positivamente e diretamente com o grau de ataxia.
- 5- O grau de ataxia se correlaciona com maior impacto na capacidade de execução de atividades da vida diária dos pacientes com DH, refletindo na perda potencial de autogerenciamento, avaliado por meio do Índice de Barthel.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, O. P. Mini exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 56, n. 3b, p. 605-612, set. 1998
- AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS/AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS/HUNTINGTON DISEASE GENETIC TESTING WORKING GROUP (ACMG/ASHG Statement). Laboratory guidelines for Huntington disease genetic testing. **American Journal Human Genetics**, [S.I.], v.62, p.1243-1247, mai. 1998.
- ANDREASEN, N.C.; PARADISO, S.; O'LEARY, D.S. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? **Schizophrenia Bulletin**, [S.I.], v.24, n.2, p.203–218, out. 1998.
- B EGLINGER, L.J. et al. Cognitive change in patients with Huntington disease on the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, [S.I.], v.32, p.573–578, jul. 2010.
- BHIDE, P.G. et al. Expression of normal and mutant huntingtin in the developing brain. **The Journal of Neuroscience**, [S.I.], v. 16, p. 5523–35, 1996.
- BRINKMAN, R.R. et al. The likelihood of being affected with Huntington disease by a particular age, for a specific CAG size. **American Journal of Human Genetics**, [S.I.], v. 60, n.5, p.1202-1210, mai. 1997.
- BOSTAN, A.C.; STRICK, P.L. The cerebellum and basal ganglia are interconnected. **Neuropsychology Review**, [S.I.], v. 20, p. 261-270, set. 2010.
- BRANDT, J. et al. Cognitive impairments in cerebellar degeneration: a comparison with Huntington's disease. **Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience**, [S.I.], v.16, n.2, p.176-184, mai. 2004
- BRAGA-NETO, P. et al. Tradução e validação da escala para avaliação e graduação de ataxia (SARA) para versão brasileira. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v.68, n.2, pp.228-230, abr, 2010.
- CAMARGOS, S. et al. Brief Ataxia Rating Scale: A Reliable Tool to Rate Ataxia in a Short Timeframe. **Movement Disorders Clinical Practice**, [S.I.], v. 3, n. 6, p. 621-623, nov./dez. 2016.
- COLLIN, C. et al. The Barthel ADL Index: a reliability study. **International Disability Studies**, [S.I.], v. 10, p. 61-63, 1988.
- DE AZEVEDO, P.C. et al. Cerebellar Gray Matter Alterations in Huntington Disease: A Voxel-Based Morphometry Study. **Cerebellum**, [S.I.], v. 16, n. 5-6, p. 923-928, dez. 2017.
- DECKEL, A.W. et al. Altered Patterns of Regional Cerebral Blood Flow in Patients with Huntington's Disease: A SPECT Study During Rest and Cognitive or Motor Activation. **Journal of Nuclear Medicine**, [S.I.], v.41, n. 5, p. 773, mai. 2000

DIFIGLIA M, et al. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. **Science**. Washington, v. 277, n. 5334, p.1990-1993, set. 1997.

DONG, Y. et al. Chinese patients with Huntington's disease initially presenting with spinocerebellar ataxia. **Clinical Genetics**, [S.I.], v. 83, n. 4, p. 380-383, abr. 2013.

DOUAUD, G. et al. Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: a combined ROI-based and voxel-based morphometric study, **NeuroImage**, [S.I.], v. 32, n.4, p. 1562-1575, out. 2006.

FENNEMA-NOTESTINE, C. et al. In vivo evidence of cerebellar atrophy and cerebral white matter loss in Huntington disease. **Neurology**, Minneapolis, v. 63, n.6, p. 989-995, set. 2004.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MCHUGH, P.R. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, [S.I.], v. 12, n.3, p. 189-198, nov. 1975.

GALVEZ, V. et al. Extrastriatal degeneration correlates with deficits in the motor domain subscales of the UHDRS. **Journal of the Neurological Sciences**, [S.I.], v. 385, p. 22–29, fev. 2018.

GEORGIU-KARISTIANIS, N. et al. Functional magnetic resonance imaging of working memory in Huntington's disease: Cross-sectional data from the IMAGE-HD study. **Human Brain Mapping**, [S.I.], v. 35, n.5, p.1847-1864, mai. 2013.

GOMEZ-ANSON, B. et al. Prefrontal cortex volume reduction on MRI in preclinical Huntington's disease relates to visuomotor performance and CAG number. **Parkinsonism and Related Disorders**, [S.I.], v. 15, n.3, p. 213-219, mar. 2009.

GRIMBERG, Y.A. Falls and gait disturbances in Huntington's disease. **Movement Disorders**, Milwaukee, v. 23, n. 7, p. 970-976, mai. 2008.

GUELL, X. et al. Embodied cognition and the cerebellum: perspectives from the Dysmetria of Thought and the Universal Cerebellar Transform theories. **Cortex**, [S.I.], v. 100, p. 140–148, mar. 2018.

GUTEKUNST, C.A. et al. Nuclear and neuropil aggregates in Huntington's disease: relationship to neuropathology. **Journal of Neuroscience**, [S.I.], v. 19, n. 7, p. 2522-2534, abr. 1999.

HAERER, A.F. **DeJong's. The neurologic examination**. 5a ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992, p. 348-362.

HAINES, D.E.; Gregory, A.M. **Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications**. 5a ed. Philadelphia: Elsevier, 2018, p. 394-412.

HARPER, P.S. **Huntington's disease. Major problems in neurology**. Philadelphia: WB Saunders, 1991, p 31-72.

HAYDEN, M.R. **Huntington's chorea**. New York: Springer, 1981, p. 59-75.

HOBBS, N.Z. et al. The progression of regional atrophy in premanifest and early Huntington's disease: a longitudinal voxel-based morphometry study. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [S.I.], v. 81, n. 7, p. 756-763, nov. 2010.

HOLTBERND, F. et al. Longitudinal Changes in the Motor Learning-Related Brain Activation Response in Presymptomatic Huntington's Disease. **PLOS ONE**, [S.I.], v. 11, n. 5, 2016

HUNTINGTON, G. On Chorea. **The Medical and Surgical Reporter**, Midleport, v. 26, n. 15, p. 317-321, fev. 1872.

HUNTINGTON STUDY GROUP. Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. **Movement Disorders**, Milwaukee, v.11, n.2, p.136-142, jun. 1996.

HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded an unstable on Huntington's disease chromosomes. **Cell**, [S.I.], v. 72, p. 971-983, mar. 1993.

JACKSON, M. et al. The cortical neuritic pathology of Huntington's disease. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, [S.I.], v. 21, n.1, p. 18–26, fev. 1995.

KLOCKGETHER, T. Update of degenerative ataxias. **Current Opinion Neurology**, [S.I.], v.24, n.3, p. 39-45, ago. 2011.

LAUTERBACH, E.C. Bipolar disorders, dystonia, and compulsion after dysfunction of the cerebellum, dentatorubrothalamic tract, and substantia nigra. **Biological Psychiatry**, [S.I.], v. 40, p. 726–30, out. 1996.

LEINER, H.C.; LEINER A.L.; DOW R.S. Cognitive and language functions of the human cerebellum, **Trends in Neuroscience**, [S.I.], v.16, n.11, p. 444-447, nov. 1993.

MAHONEY, F.I.; BARTHEL, D. "Functional evaluation: the Barthel Index." **Maryland State Medical Journal**, Baltimore, v.14, p. 56-61, fev. 1965.

MARGOLIS, R.L.; ROSS, C.A. Diagnosis of Huntington disease. **Clinical Chemistry**, [S.I.], v. 49, n.10, p.1726-1732, out. 2003

MARTINEZ-HORTA, S. et al. Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, [S.I.], v. 25, p. 58–64, fev. 2016.

MCGOWAN, D.P. et al. Amyloid-like inclusions in Huntington's disease. **Neuroscience**, [S.I.], v. 100, n. 4, p. 677-680, jan. 2000.

MIDDLETON, F. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. **Brain Research Reviews**, [S.I.], v.31, n. 2-3, p. 236-250, mar. 2000.

NANCE, M.A.; MYERS, R.H. Juvenile onset Huntington's disease-clinical and research perspectives. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research**, [S.I.], v. 7, n. 3, p. 153-157, ago. 2001.

NEGRETTE, A. **Corea de Huntington**. 2a ed. Maracaibo: Talleres Graficos de la Universidad del Zulia, 1963.

NEYCHEV, V.K. et al. The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. **Brain**, Oxford, v.131, n. 9, p. 2499-2509, set. 2008.

NOVAK, M.J.U. et al. Altered brain mechanisms of emotion processing in pre-manifest Huntington's disease. **Brain**, Oxford, v. 135, n.4, p. 1165-1179, abr. 2012.

PARADISO S, TURNER BM, PAULSEN JS, JORGE R, PONTO LLB, ROBINSON RG. Neural bases of dysphoria in early Huntington's disease. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, [S.I.], v. 162, n. 1, p. 73-87, jan. 2008.

POTTER, N.T.; Spector, E.B.; Prior, T.W. Technical standards and guidelines for Huntington disease testing. **Genetics in Medicine**, [S.I.], v. 6, p. 61-65, jan. 2004.

PRUDENTE, C.N.; HESS, E.J.; JINNAH, H.A. Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum? **Neuroscience**, [S.I.], v. 260, p. 23-35, fev. 2014.

REES, E. M. et al. Cerebellar abnormalities in Huntington's disease: a role in motor and psychiatric impairment? **Movement Disorders**, Milwaukee, v. 29, n. 13, p. 1648–1654, nov. 2014.

REINER, A. et al. Genetics and neuropathology of Huntington's disease." **International review of neurobiology**, [S.I.], v. 98, p. 325-372, jun. 2011.

RODDA, R.A. Cerebellar atrophy in Huntington's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, [S.I.], v. 50, n. 1, p.147-57, abr. 1981.

RODRÍGUEZ-QUIROGA, S.A. et al. Huntington's disease masquerading as spinocerebellar ataxia. **BMJ Case Reports**, [S.I.], v. 83, n.8, jul. 2013.

ROSAS, H.D. et al. Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. **Neurology**, Minneapolis, v. 60, n.10, p.1615-1620, mai. 2003.

ROSS, C.A. et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. **Nature Reviews Neurology**, [S.I.], v. 10, p. 204-216, abr. 2014.

ROSS, C.A.; MARGOLIS, R.L. Huntington's disease. **Clinical Neuroscience Research**, v.1, p. 142-152, 2001.

RÜB, U. et al. The human premotor oculomotor brainstem system - can it help to understand oculomotor symptoms in Huntington's disease? **Neuropathology and Applied Neurobiology**, [S.I.], v. 35, n.1, p. 4-15, jan. 2009.

RÜB, U. et al. Degeneration of the Cerebellum in Huntington's Disease (HD): Possible Relevance for the Clinical Picture and Potential Gateway to Pathological Mechanisms of the Disease Process. **Brain Pathology**, [S.I.], v. 23, n.2, p. 165-177, mar. 2012.

RÜB, U. et al. Huntington's disease (HD): the neuropathology of a multisystem neurodegenerative disorder of the human brain. **Brain Pathology**, [S.I.], v. 26, n.6, p. 726-740, ago. 2016.

RÜB, U. et al. The neuropathology of Huntington's disease: Classical findings, recent developments and correlation to functional neuroanatomy. **Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology**, [S.I.], v. 217, n.1, p. 1-146, jan. 2015.

RUOCCO, H.H. et al. Striatal and extrastriatal atrophy in Huntington's disease and its relationship with length of the CAG repeat. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 39, n.8, p. 1129-1136, ago. 2006.

RUOCCO, H.H. et al. Longitudinal analysis of regional grey matter loss in Huntington disease: effects of the length of the expanded CAG repeat. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [S.I.], v. 79, n.2, p.130-135, mar. 2008.

SAKAI, K. et al. Case study: somatic sprouts and halo-like amorphous materials of the Purkinje cells in Huntington's disease. **Cerebellum**, [S.I.], v. 14, p. 707-710, 2015.

SAMSON, M. and CLAASSEN, D. O. Neurodegeneration and the Cerebellum. **Neurodegenerative Diseases**, [S.I.], v. 17, n. 4/5, p. 155-165, mai. 2017.

SAPP, E. et al. Huntingtin localization in brains of normal and Huntington's disease patients. **Annals of Neurology**, [S.I.], v. 42, n. 4, p. 604-12, out. 1997.

SAPP, E. et al. Axonal transport of N-terminal huntingtin suggests early pathology of corticostriatal projections in Huntington disease. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, [S.I.], v. 58, n. 2, p. 165-173, fev. 1999.

SCHARMULLER, W.; ILLE, R.; SCHIENLE, A. Cerebellar contribution to anger recognition deficits in Huntington's disease. **Cerebellum**, [S.I.], v. 6, n.1, p. 819-825, mai. 2013.

SCHMAHMANN, J.D. et al. The theory and neuroscience of cerebellar cognition. **Annual Review of Neuroscience**, [S.I.], v. 42, n.1, p. 337-364, jul. 2019.

SCHMAHMANN, J.D. et al. Development of a Brief Ataxia Rating Scale (BARS) Based on a Modified Form of the ICARS. **Movement Disorders**, Milwaukee, v. 24, n.12, p. 1820-1828, set. 2009.

SCHMAHMANN, J.D.; SHERMAN, J.C. The cerebellar cognitive affective syndrome. **Brain**, Oxford, v.121, n. 4, p. 561-579, abr. 1998.

SCHMITZ-HÜBSCH, T. et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. **Neurology**, Minneapolis, v. 66, p.1717-1720, jun. 2006.

SILVA, D.J. **Transtornos do Movimento. Diagnóstico e Tratamento**. 2ª ed. São Paulo: Editora Omnifarma; 2016.

SINGH-BAIN, K.M. et al. Cerebellar degeneration correlates with motor symptoms in Huntington's disease. **Annals of Neurology**, [S.I.], v. 85, n.3, p. 396-405, jan. 2019.

SQUITIERI, F. et al. Atypical movement disorders in the early stages of Huntington's disease: clinical and genetic analysis. **Clinical Genetics**, [S.I.], v. 58, n.1, p.50-56, dez. 2000.

SQUITIERI, F. et al. Highly disabling cerebellar presentation in Huntington disease. **European Journal of Neurology**, v. 10, n. 4, p. 443-444, jun. 2003.

SWARNKAR, S. et al. Ectopic expression of the striatal-enriched GTPase Rhes elicits cerebellar degeneration and an ataxia phenotype in Huntington's disease. **Neurobiology of Disease**, [S.l.], v. 82, p. 66-77, out. 2015.

TABRIZI, S. J., et al. Biochemical abnormalities and excitotoxicity in Huntington's disease brain. **Annals of Neurology**, [S.l.], v. 45, n. 1, p. 25-32, mai. 1999.

TELFORD, R. et al. Anatomy of Deep Brain Nuclei with Special Reference to Specific Diseases and Deep Brain Stimulation Localization". **The Neuroradiology Journal**, [S.l.], v. 27, n. 1, p. 29-43, fev. 2014.

THIEBEN, M.J. et al. The distribution of structural neuropathology in preclinical Huntington's disease. **Brain**, Oxford, v.125, n. 8, p.1815-1828, ago. 2002.

TUMAS, V. et al. Consistência interna da versão brasileira da escala unificada para avaliação da doença da Huntington. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v.62, n.4, p. 977-982, 2004.

VONSATTEL, J.P. et. al. Neuropathological Classification of Huntington's Disease. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, [S.l.], v. 44, n. 6, p. 559-577, nov. 1985.

VONSATTEL JP. Huntington disease models and human neuropathology: similarities and differences. **Acta Neuropathology**, [S.l.], v. 115, n. 1, p. 55-69, jan. 2008.

VONSATTEL JP, DiFiglia M. Huntington disease. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, [S.l.], v. 57, n 5, p. 369-384, mai. 1998.

WALKER, F.O. Huntington's disease. **Lancet**. [S.l.], v. 369, n.1, p. 218-228, jan. 2007.

WOLF, R.C. et al. Cortical dysfunction in patients with Huntington's disease during working memory performance. **Human Brain Mapping**, [S.l.], v. 30, n.1, p. 327–339, jan. 2009.

WOLF, R.C.; SAMBATARO, F.; VASIC, N. et al. Visual system integrity and cognition in early Huntington's disease. **European Journal of Neuroscience**, [S.l.], v. 40, n.2, p. 2417-2426, abr. 2014.

WU, C.; CHEN, D.B.; FENG, L. et al. Oculomotor deficits in spinocerebellar ataxia type 3: Potential biomarkers of preclinical detection and disease progression. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, [S.l.], v. 23, n. 4, p. 321-328, fev. 2017.

YAMASHITA, C. H.; AMENDOLA, F.; OLIVEIRA, M.A.C. Validação do "Índice de Barthel" para o contexto brasileiro. **Anais de periódicos. Simpósio Internacional de Iniciação Científica da USP (SIICUSP)**. Ribeirão Preto: USP, 2008.

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Avaliação de Ataxia em Pacientes com Doença de Huntington

Pesquisador responsável: Hélio Afonso Ghizoni Teive

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa que envolve pacientes com Doença de Huntington (DH). Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

Os portadores deste tipo de doença apresentam dificuldades motoras, além de alterações cognitivas e comportamentais. Dentre as alterações motoras, movimentos coreiformes são bem estudados e conhecidos. No entanto, outras alterações motoras não coreiformes, como ataxia são pouco estudadas. O objetivo deste estudo é entender e quantificar a prevalência e o impacto da ataxia na vida do paciente portador de DH, principalmente nos estágios iniciais.

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a:

1. Ser examinado em diversos aspectos relacionados à doença de base
2. Ser submetido aplicação de escalas e questionários, avaliados durante a consulta clínica.

Os procedimentos mencionados acima serão realizados dentro de até dois anos após o seu consentimento em participar do estudo. Hospitalização não será necessária.

Desconfortos e riscos:

Como você será avaliado durante consulta clínica no serviço de Neurologia, não se espera desconfortos além do que o de ser examinado e questionado sobre hábitos, comportamentos e sintomas relacionados à sua doença.

Benefícios:

Sua participação nesse estudo permitirá maior entendimento sobre um dos sintomas de sua doença. O estudo não influenciará no tratamento relacionado a sua doença.

Acompanhamento e assistência:

Se você esta sendo convidado a participar desta pesquisa é porque já realiza acompanhamento neurológico neste hospital. Seu acompanhamento será mantido tanto durante quanto após o estudo. Caso você apresente algum novo sintoma poderá comparecer ao ambulatório de neurologia em qualquer segunda-feira à tarde. Caso necessite ser avaliado antes disto, você deverá entrar em contato com um dos médicos da equipe.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. As informações médicas a seu respeito, que forem obtidas para esse estudo, poderão ser registradas em seu prontuário, tornando-se disponíveis para outros médicos que possam lhe atender no futuro.

Ressarcimento:

Não está previsto ressarcimento financeiro, visto que todos os procedimentos serão realizados em datas de consulta regular no ambulatório de neurologia do HC.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com os pesquisador Dr. Gustavo Leite Franklin, na Rua General Carneiro, 181, Curitiba/PR; CEP 80060-900, telefone: (41) 3360-6634, das 8h às 15h.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HC-UFPR das 08h às 14:00 h na Rua General Carneiro, 181, Curitiba/PR CEP 80060-900 telefone (41) 3360-1041.

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do (a) participante:

(Assinatura do participante)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Nome do(a) participante:

(Assinatura do pesquisador)

Data: ____/____/____

APÊNDICE 2 - ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO PARA REVISTA FRONTIERS IN NEUROLOGY

Título: "IS ATAXIA AN UNDERESTIMATED SYMPTOM OF HUNTINGTON'S
DISEASE"

Dear Dr Franklin

We are pleased to inform you that we have received the manuscript "Is ataxia an underestimated symptom of Huntington's disease?" to be considered for publication in *Frontiers in Neurology*, section Movement Disorders.

You can access the review forum and track the progress of your manuscript using the following link:

<https://www.frontiersin.org/Journal/MySubmission.aspx?stage=100>

Your manuscript is now in the initial validation stage to determine its suitability for peer review. Should your manuscript be sent out for peer review, you will receive a notification once we receive the reports from reviewers and the interactive review forum is activated. You will then be able to read the review reports and exchange directly with the reviewers in the interactive review forum as well as submit a revised manuscript, if appropriate.

Kind Regards,

Your *Frontiers in Neurology* Editorial Office

Frontiers | Editorial Office - Collaborative Peer Review Team

www.frontiersin.org

Avenue du Tribunal Fédéral 34

Lausanne, Switzerland | T 41 21 510 17 60

For technical issues, please contact our IT Helpdesk (support@frontiersin.org) or visit our Frontiers Help Center (zendesk.frontiersin.org/hc/en-us)

-----MANUSCRIPT DETAILS-----

Manuscript title: Is ataxia an underestimated symptom of Huntington's disease?

Manuscript ID: 571843

Authors: Gustavo Leite Franklin, Carlos H Camargo, Alex T Meira, Giovana M Pavanelli, Sibe S Milano, Francisco B Germiniani, Nayra S. C. Lima, Salmo Raskin, Orlando Graziani Povoas Barsottini, José Luiz Pedroso, Fernanda Aparecida, Vitor Tumas, Pedro Mancke Carvalho, Ana Carolina Oliveira, Bárbara Braga, Laura Cristina Souza, Rachel Paes Guimarães, Luiza Gonzaga Plovesana, Iscia Teresinha Lopes-Cendes, Paula Christina De Azevedo, Marcondes C. França Jr, Alberto Rolim Muro Martinez and Helio AG Teive

Journal: *Frontiers in Neurology*, section Movement Disorders

Article type: Brief Research Report

Submitted on: 12 Jun 2020

APÊNDICE 3 - ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA MOLECULAR GENETICS & GENOMIC MEDICINE

Publicado em 20/03/2020, QUALIS A4/ FATOR DE IMPACTO 2,4

Franklin, G. L., Meira, A. T., Camargo, C. H. F., & Teive, H. A. G. (2020). Comment on: "Investigation of intermediate CAG alleles of the HTT in the general population of Rio de Janeiro, Brazil, in comparison with a sample of Huntington disease-affected families." **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, e1243. doi:10.1002/mgg3.1243

Received: 17 March 2020 | Accepted: 20 March 2020

DOI: 10.1002/mgg3.1243

LETTER TO THE EDITOR

Molecular Genetics & Genomic Medicine **WILEY**

Comment on: "Investigation of intermediate CAG alleles of the HTT in the general population of Rio de Janeiro, Brazil, in comparison with a sample of Huntington disease-affected families."

We read with great interest the manuscript by Apolinário and colleagues (Apolinário, da Silva, Agostinho & Paiva, 2020) about the Investigation of intermediate CAG alleles of the HTT in the general population of Rio de Janeiro, and although we understand that was not the aim of the article, we would like to contribute with an interesting clinical finding, of an ongoing study of a southern Brazilian cohort, that may highlight the discussion about the importance of intermediate alleles in Huntington's disease (HD).

In a group of symptomatic patients with HD (OMIM: 143100) in a tertiary hospital in Brazil, two patients among a total of 41 patients evaluated were observed to present a classic HD phenotype. But interestingly, both of them had genetic CAG expansion at the intermediate alleles (IA) range—a mother and her son, with 29 and 34 CAG repetitions, respectively. Both patients had chorea, dystonia, and classical features of HD, indistinguishable from other patients in the classical CAG expansion.

In conformity with those findings, there is a growing scientific support of IA patients presenting a classical HD phenotype (Andrich et al., 2008; Cubo et al., 2016; Savitt & Jankovic, 2019; Squitieri & Jankovic, 2012). The probability of IA to manifest HD is of extremely relevance, not only for the pathogenesis comprehension of disease, but also for clinical and genetic counseling, since those individuals are often reassured as having no chance of developing HD (Squitieri & Jankovic, 2012).

Due to the expansion of CAG repeats greater than 26 CAG repeats, the HTT (4p16.3) gains an extra polyglutamine tail at the N-terminal region, and once expanded HTT can be cleaved into fragments by proteases such as calpains and caspases. These protein fragments accumulate in specific regions as the medium spiny neurons inside nerve cells causing neuronal toxicity (Reilmann, Leavitt, & Ross, 2014).

The explanation of why some individuals with IA exhibit clinical symptoms while others do not is still

controversial. A plausible justification is the presence of somatic mosaicism, and individuals with IA that manifest a HD phenotype, express longer CAG repeats in their medium-striatal neurons than in other tissues in the same individual (Leija-Salazar, Piette, & Proukakis, 2018). Mosaicism for CAG repeat length has been reported in CNS (Telenius et al., 1994). Therefore, age of onset and progression may depend also on other biological or environmental factors (Squitieri, Sabbadini, & Mandich, 2018; Wexler, Lorimer, & Porter, 2004), and there are studies of candidate gene modifiers that may influence age at onset and progression of the disease (Li, Friedman, & Li, 2007). Also, it may be the same reason of why not all subjects in the range of 35–39 repeats manifest symptoms. It has been estimated that patients in the RP range to have a 60% chance of being symptomatic at age of 65 years (Quarrell et al., 2007).

It is essential that the classification corresponds to the clinical reality, so that genetic counseling and, even more, medical care can be done correctly. Since not considering the actual range of CAG repetitions in which HD may manifest, we may deprive the patient of adequate follow-up, and even making the treatment more distant, once new treatments are emerging.

It is likely that patients who express 27–35 CAG repeats have an even lower penetrance than those with 36–39, but the possibility of IA individuals producing a classic HD phenotype seems undeniable.

In this way, we may suggest that the IA range might belong to the same group of reduced penetrance range of HD, and we understand that a brand new genotypic and phenotypic classification of HD is imminent.

ACKNOWLEDGMENTS

Not applied.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2020 The Authors. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* published by Wiley Periodicals, Inc.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

GLF, ATM, and HAGT contributed to the initial development of the research, drafting, and review of the final manuscript. GLF takes responsibility for its overall content. All authors have read and approved the final manuscript.

FUNDING INFORMATION





No funding to declare.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study was approved at the ethics committee by number: CAAE 67,130,217.1.1001.0096. Written informed consent for participating in this study was obtained from all patients.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Gustavo L. Franklin 
 Alex T. Meira 
 Carlos H. F. Camargo 
 Hélio A. G. Teive 

*Movement Disorders Unit, Neurology Service,
 Internal Medicine Department, Federal University of
 Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil*


Correspondence

Gustavo L. Franklin, Rua General Carneiro 1103/102,
 Centro, Curitiba, Paraná, Brazil.
 Email: gustavoIf_88@hotmail.com

ORCID

Gustavo L. Franklin  <https://orcid.org/0000-0002-0207-3671>

Alex T. Meira  <https://orcid.org/0000-0002-6685-7491>

Carlos H. F. Camargo  <https://orcid.org/0000-0002-3533-0347>

Hélio A. G. Teive  <https://orcid.org/0000-0003-2305-1073>

REFERENCES

- Andrich, J., Aming, L., Wiczorek, S., Kraus, P. H., Gold, R., & Saft, C. (2008). Huntington's disease as caused by 34 CAG repeats. *Movement Disorders*, 23(6), 879–881. <https://doi.org/10.1002/mds.21958>
- Apolinário, T. A., da Silva, I. D. S., Agostinho, L. D. A., & Paiva, C. L. A. (2020). Investigation of intermediate CAG alleles of the *HTT* in the general population of Rio de Janeiro, Brazil, in comparison with a sample of Huntington disease-affected families. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, e1181. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1181>
- Cubo, E., Ramos-Arroyo, M. A., Martinez-Horta, S., Martinez-Descalls, A., Calvo, S., Gil-Polo, C. et al (2016). Clinical manifestations of intermediate allele carriers in Huntington disease. *Neurology*, 87, 571–578. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002944>
- Leija-Salazar, M., Piette, C., & Proukakis, C. (2018). Review: Somatic mutations in neurodegeneration. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 44, 267–285. <https://doi.org/10.1111/nan.12465>
- Li, X. J., Friedman, M., & Li, S. (2007). Interacting proteins as genetic modifiers of Huntington disease. *Trends in Genetics*, 23, 531–533. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2007.07.007>
- Quarrell, O. W. J., Rigby, A. S., Barron, L., Crow, Y., Dalton, A., Dennis, N., ... Warner, J. (2007). Reduced penetrance alleles for Huntington's disease: A multi-centre direct observational study. *Journal of Medical Genetics*, 44, e68. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.045120>
- Reilmann, R., Leavitt, B. R., & Ross, C. A. (2014). Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Movement Disorders*, 29, 1335–1341. <https://doi.org/10.1002/mds.26011>
- Saviitt, D., & Jankovic, J. (2019). Clinical phenotype in carriers of intermediate alleles in the huntingtin gene. *Journal of the Neurological Sciences*, 402, 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.05.010>
- Squitieri, F., & Jankovic, J. (2012). Huntington's disease: How intermediate are intermediate repeat lengths? *Movement Disorders*, 27, 1714–1717. <https://doi.org/10.1002/mds.25172>
- Squitieri, F., Sabbadini, G., Mandich, P. et al (2018). Family and molecular data for a fine analysis of age at onset in Huntington disease. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 95, 366–373. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20001211\)95:4<366::aid-ajmg13>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20001211)95:4<366::aid-ajmg13>3.0.co;2-2)
- Telenius, H., Kremer, B., Goldberg, Y. P., Theilmann, J., Andrew, S. E., Zeisler, J., ... Hayden, M. R. (1994). Somatic and gonadal mosaicism of the Huntington disease gene CAG repeat in brain and sperm. *Nature Genetics*, 6, 409–414. <https://doi.org/10.1038/ng0494-409>
- Wexler, N. S., Lorimer, J., & Porter, J. (2004). Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 3498–3503. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308679101>

APÊNDICE 4 - ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA ANNALS OF INDIAN NEUROLOGY

QUALIS B2 / FATOR DE IMPACTO 0,89:

AIAN

[AIAN]:Decision on your article:AIAN_182_20

Para: Gustavo Franklin

Caixa de Entrada - Hotmail 30 de março de 2020 11:32



If you cannot see this page properly, please [click here](#).

Dear Dr. Franklin,

The Editorial Board of Annals of Indian Academy of Neurology is pleased to inform you that your manuscript entitled Comment on: Clinical profile of genetically proven Huntington's disease patients from Eastern India, with manuscript number AIAN_182_20, is ACCEPTABLE for publication in the Journal.

We will be sending you the page proofs through the manuscript management site before publication of the manuscript. At that time, you may place the order for the extra reprints.

If you have not sent the copyright form signed by all the contributors and the images, if any, till now, you are requested to do so at the earliest. Copyright form can be emailed to copyright@medknow.com

Please note that the journal reserves the rights to make changes in the language, grammar, presentation, etc. to suit the journal's requirements.

We thank you for submitting your valuable research work to Annals of Indian Academy of Neurology.

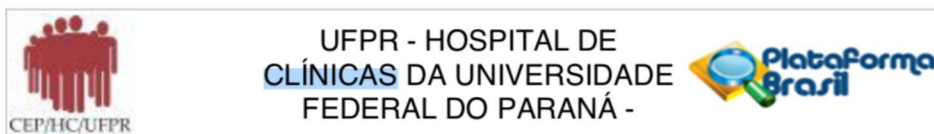
With warm personal regards,

Yours sincerely,

The Editorial Team

Annals of Indian Academy of Neurology

ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE ATAXIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON

Pesquisador: Helio Afonso Ghizoni Teive

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 67130217.1.1001.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa: Envio de relatório parcial, após avaliação da amostra selecionada, dentro do

Data do Envio: 23/03/2020

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.946.965

Apresentação da Notificação:

O presente documento trata-se de um relatório parcial

Objetivo da Notificação:

O objetivo é informar o CEP do andamento do estudo

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios não sofreram alteração

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

A presente notificação também é um comunicado de que o estudo está em preparação para publicação

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão adequados

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

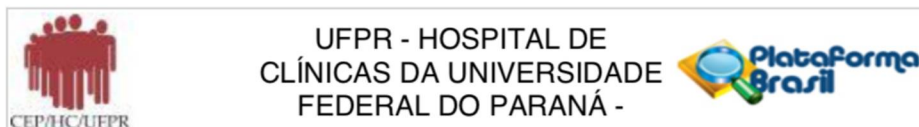
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 3.946.965

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendência

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Notificação. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	reatorio_projeto_GustavoFranklin_23_03_2020.doc	23/03/2020 18:51:34	gustavo leite franklin	Postado
Envio de Relatório Parcial	reatorio_projeto_GustavoFranklin_23_03_2020.pdf	23/03/2020 18:51:48	gustavo leite franklin	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

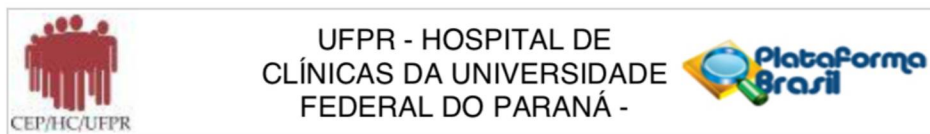
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 31 de Março de 2020

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 3.946.965

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

ANEXO 2 - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO



HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Serviço de Neurologia- Setor de Distúrbios do Movimento

PROTOCOLO AVALIAÇÃO DE ATAXIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON

Paciente:		Idade:
Contatos:		Sexo:
Registro HC:		Data Avaliação:
Tempo de início dos sintomas:	Teste Genético	
História Familiar		
Primeiro sintoma descrito:		
Avaliador:		

SARA:
UHRDS
BARS:
BARTHEL:
Observações:

ANEXO 3 - ESCALA BRIEF ATAXIA RATING SCALE TRANSLATION TO BRAZILIAN PORTUGUESE (BARS)

Paciente:

Registro:

Total:

Marcha

0. Normal

1. Quase normal naturalmente, porém incapaz de andar pé-ante-pé

2. Anda sem apoio, mas claramente anormal e irregular

3. Anda sem apoio, mas bastante cambaleante, dificuldade em meia volta

4. Andar sem apoio não é mais possível, o paciente apoia na parede de forma ocasional nos 10 metros

5. Somente é possível andar com uma bengala

6. Marcha somente possível com duas bengalas ou um andador

7. Anda somente com auxílio de outra pessoa

8. Impossível andar, mesmo com o auxílio de outra pessoa (assistência de 2 pessoas; cadeira de rodas)

Teste joelho-tíbia (decomposição do movimento e tremor de intenção) (pontuar Esquerda e Direita)

0. Normal

1. Excursões do calcanhar ao longo do eixo, mas o movimento é decomposto em diversas fases, sem espasmos ou movimento anormalmente lento

2. Excursões com espasmos no mesmo eixo

3. Excursões com espasmos laterais

4. Excursões com espasmos laterais extremamente longos ou teste impossível

Teste index-nariz (decomposição e dismetria do braço e mão) (pontuar Esquerda e Direita)

0. Normal

1. Movimentos oscilatórios do braço e/ou mão sem decomposição do movimento
2. Movimento segmentado em 2 fases e/ou dismetria moderada ao alcançar o nariz
3. Movimento segmentado em mais de 2 fases e/ou dismetria considerável ao alcançar o nariz
4. Dismetria impedindo o paciente de alcançar o nariz

Disartria

0. Normal

1. Leve acometimento da fluência/ritmo/clareza
2. Moderado acometimento da fluência/ritmo/clareza
3. Fala gravemente lenta e disártrica
4. Fala ininteligível ou mutismo

Anormalidades do movimento ocular

0. Normal

1. Discreta lentificação da perseguição, intrusões sacádicas, sacadas hipo/hipermétricas, nistagmo
2. Proeminente lentificação da perseguição, intrusões sacádicas, sacadas hipo/hipermétricas, nistagmo

TOTAL (de 30)

ANEXO 4 - SCALE FOR THE ASSESSMENT AND RATING OF ATAXIA (SARA)

ESCALA PARA AVALIAÇÃO E GRADUAÇÃO DE ATAXIA (SARA)

1) MARCHA

- 1 Discretas dificuldades.
- 2 Claramente anormal.
- 3 Consideravelmente cambaleante.
- 4 Marcadamente cambaleante.
- 5 Gravemente cambaleante.
- 6 Marcha < 10m com apoio.
- 7 Marcha < 10m com apoio forte.
- 8 Incapaz de andar mesmo com apoio.

2) POSTURA

- 0 Normal.
- 1 > 10 s.
- 2 > 10 s, com desvios.
- 3 > 10 s, não com os pés juntos.
- 4 > 10 s, com apoio intermitente.
- 5 > 10 s com apoio constante.
- 6 Incapaz.

3) SENTAR

- 0 Normal.
- 1 Discretas dificuldades, desvios leves.
- 2 Desvios constantes.
- 3 Capaz de sentar > 10 s.
- 4 Incapaz de sentar > 10 s.

4) DISTÚRBIO DA FALA

- 0 Normal.
- 1 Sugestivo de alteração na fala.
- 2 Alteração na fala.
- 3 Palavras difíceis de entender.
- 4 Muitas palavras difíceis de entender.
- 5 Palavras isoladas compreensíveis.
- 6 Fala ininteligível / anartria.

5) TESTE DE PERSEGUIÇÃO DO DEDO

- 0 Ausência de dismetria. D E
- 1 Dismetria < 5cm.
- 2 Dismetria < 15cm.
- 3 Dismetria > 15cm.
- 4 Incapaz de realizar os 5 movimentos.

6) TESTE ÍNDEX-NARIZ

- 0 Ausência de tremor. D E
- 1 Tremor < 2cm.
- 2 Tremor < 5cm.
- 3 Tremor > 5cm.
- 4 Incapaz de realizar os 5 movimentos.

7) MOVIMENTOS ALTERNADOS E RÁPIDOS DAS MÃOS

- 0 Normal. D E
- 1 Discretamente irregular.
- 2 Claramente irregular.
- 3 Muito irregular.
- 4 Incapaz de completar 10 ciclos.

8) MANOBRA CALCANHAR-JOELHO

- 0 Normal. D E
- 1 Discretamente anormal.
- 2 Claramente anormal.
- 3 Gravemente anormal.
- 4 Incapaz de realizar a tarefa.

ANEXO 5 - Escala Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHRDS)

<p>AVALIAÇÃO MOTORA</p> <p>1-SEGUIMENTO OCULAR 0- completo (normal) 1- movimento com abalos 2- seguimento com interrupções/amplitude completa 3- amplitude incompleta 4- incapaz de perseguir</p> <p>2-INÍCIO DO MOVIMENTO SACÁDICO 0- normal 1- somente aumento na latência 2- piscamentos suprimíveis ou movimentos de cabeça ao iniciar o movimento 3- movimentos de cabeça não-suprimíveis 4- não consegue iniciar os movimentos sacádicos</p> <p>3-VELOCIDADE DO MOVIMENTO SACÁDICO 0- normal 1- leve alentecimento 2- moderado alentecimento 3- grave alentecimento, amplitude normal 4- amplitude incompleta</p> <p>4-DISARTRIA 0- normal 1- fala pouco clara, mas não precisa repetir 2- precisa repetir para ser compreendido 3- a maior parte da fala é incompreensível 4- mudo</p> <p>5-PROTUSÃO DA LÍNGUA 0- pode protruir a língua completamente por 10 segundos 1- não pode protruir a língua completamente por 10 segundos 2- não pode protruir a língua completamente por 5 segundos 3- incapaz de protruir a língua completamente 4- não pode protruir a língua além dos lábios</p> <p>6-BATIDA DOS DEDOS MSD MSE 0- normal ($\geq 15/5$ segundos) 1- leve alentecimento ou redução o na amplitude (11-14/ 5s) 2- moderado alentecimento, fadiga precoce nítida, pode ter interrupções ocasionais dos movimentos (7-10/ 5s) 3- acentuado alentecimento, freqüentes hesitações em iniciar os movimentos ou interrupções (3-6/ 5s) 4- executa a tarefa com muita dificuldade (0-2/ 5s)</p> <p>7-PRONAÇÃO E SUPINAÇÃO DAS MÃOS 0- normal 1- leve alentecimento ou movimentos irregulares 2- moderado alentecimento e movimentos irregulares 3- acentuado alentecimento e movimentos irregulares 4- não consegue executar a tarefa</p> <p style="text-align: center;">MSD MSE</p>	<p>8-LURIA 0- $\geq 4/10$ segundos, sem dica 1- $< 4/10$ segundos, sem dica 2- $\geq 4/10$ segundos, com dica 3- $< 4/10$ segundos, com dica 4- não consegue executar</p> <p>9-RIGIDEZ MSD MSE 0- ausente 1- leve ou presente apenas após ativação 2- leve a moderada 3- acentuada, consegue-se toda amplitude do movimento 4- grave, com limitação na amplitude completa do movimento</p> <p>10-BRADICINESIA CORPORAL 0- normal 1- leve lentidão (normal?) 2- leve lentidão, mas claramente anormal 3- moderada lentidão, alguma hesitação 4- acentuada lentidão, evidentes atrasos na iniciação</p> <p>11-DISTONIA TRONCO MSD MSE MID MIE 0- normal 1- leve/intermitente 2- leve/constante ou moderada/intermitente 3- moderada/comum 4- acentuada/prolongada</p> <p>12-CORÉIA FACE BOL TRONCO MSD MSE MID MIE 0- normal 1- leve/intermitente 2- leve/constante ou moderada/intermitente 3- moderada/comum 4- acentuada/prolongada</p> <p>13-MARCHA 0- marcha normal, base estreita 1- base alargada e/ou lenta 2- base alargada e anda com dificuldade 3- anda somente com auxílio 4- não consegue andar</p> <p>14-MARCHA PÉ-ANTE-PÉ 0- normal por 10 passos 1- 1 a 3 desvios da linha 2- > 3 desvios 3- não consegue nem completar o percurso 4- não consegue nem iniciar</p> <p>15-ESTABILIDADE POSTURAL 0- normal 1- recupera-se espontaneamente 2- pode cair se não for aparado 3- tende a cair espontaneamente 4- não consegue ficar em pé</p>
---	--

ANEXO - ÍNDICE DE BARTHEL

Escala de Barthel

ATIVIDADE	PONTUAÇÃO
ALIMENTAÇÃO 0 = incapacitado 5 = precisa de ajuda para cortar, passar manteiga, etc, ou dieta modificada 10 = independente	
BANHO 0 = dependente 5 = independente (ou no chuveiro)	
ATIVIDADES ROTINEIRAS 0 = precisa de ajuda com a higiene pessoal 5 = independente rosto/cabelo/dentes/barbear	
VESTIR-SE 0 = dependente 5 = precisa de ajuda mas consegue fazer uma parte sozinho 10 = independente (incluindo botões, zipers, laços, etc.)	
INTESTINO 0 = incontinente (necessidade de enemas) 5 = acidente ocasional 10 = continente	
SISTEMA URINÁRIO 0 = incontinente, ou cateterizado e incapaz de manejo 5 = acidente ocasional 10 = continente	

USO DO TOILET 0 = dependente 5 = precisa de alguma ajuda parcial 10 = independente (pentear-se, limpar-se)	
TRANSFERÊNCIA (DA CAMA PARA A CADEIRA E VICE VERSA) 0 = incapacitado, sem equilíbrio para ficar sentado 5 = muita ajuda (uma ou duas pessoas, física), pode sentar 10 = pouca ajuda (verbal ou física) 15 = independente	
MOBILIDADE (EM SUPERFÍCIES PLANAS) 0 = imóvel ou < 50 metros 5 = cadeira de rodas independente, incluindo esquinas, > 50 metros 10 = caminha com a ajuda de uma pessoa (verbal ou física) > 50 metros 15 = independente (mas pode precisar de alguma ajuda; como exemplo, bengala) > 50 metros	
ESCADAS 0 = incapacitado 5 = precisa de ajuda (verbal, física, ou ser carregado) 10 = independente	

PONTUAÇÃO

TOTAL (0–100):

Orientações:

1. A pontuação na Escala Barthel refere-se ao que os sujeitos fazem e não ao que eles recordam ter feito um dia.
2. Seu principal objetivo é saber sobre o grau de independência em relação a qualquer tipo de ajuda (física ou verbal).
3. Se o sujeito não consegue ler o questionário, alguém pode ler o mesmo para ele. É permitido que algum amigo ou parente responda pelo sujeito (caso este esteja impossibilitado de responder).
4. Preferencialmente procure obter respostas relativas às últimas 48 horas, dependendo do caso, pode ser por períodos maiores.

